(Aus der medizinischen Klinik zu Leipzig.)

Experimentelle Untersuchungen über den Grad der Blutalkaleszenz bei Gesunden und Kranken.

Von

Fr. Rolly,

Oberarzt an der von Strümpellschen Klinik seit 1910.

(Mit 2 Abbildungen.)

Wie ich bereits früher ausgeführt¹⁾ habe, kann man die Methoden, die den Grad der Blutalkaleszenz zu bestimmen suchen, in 2 Gruppen einteilen, von welchen die erste indirekt aus der Untersuchung des Urins oder der Alveolarluft der Lunge, die zweite direkt aus der Untersuchung des Blutes die Alkaleszenz zu ermitteln bestrebt ist.

Die erste der indirekten Methoden will aus der Höhe des im Urin gefundenen Ammoniakstickstoffs Schlüsse auf den Grad der Blutalkaleszenz ziehen. Da nämlich der Harnstoff im Körper synthetisch durch Zusammenlagerung von Ammoniak und Kohlensäure entsteht, so werden, wenn aus irgend einem Grunde im Körper Säuren auftreten, dieselben zum Teil durch das Ammoniak neutralisiert. Die Folge davon wird eine vermehrte Ammoniak- und verminderte Harnstoffausscheidung im Urin sein. Nun kann es sich aber, wie besonders Pfaundler²⁾ betont hat, bei einer vermehrten Ammoniakausscheidung im Urin auch um eine primär gestörte Harnstoffbildung im Körper und um keine abnorme Säurebildung handeln. Deswegen ist es schon aus diesem Grunde allein keineswegs erlaubt, aus einem vermehrten Ammoniakgehalt im Urin auf eine Säurevermehrung im Blute in jedem Falle zu schliessen.

Eine weitere indirekte Bestimmung des Grades der Blutalkaleszenz beruht auf der quantitativen Untersuchung der Alveolarluft auf Kohlensäure. Nach Haldane und Zuntz ist nämlich der Partialdruck der Kohlensäure in der Alveolarluft gleich der im Blute. Wenn also durch abnorme Produktion saurer Stoffe im Körper der Partialdruck der Kohlensäure im Blute sinkt, so muss er demnach auch in den Alveolen sinken.

1) Münchn. med. Wochenschr. 1912, Nr. 22.

2) Jahrbuch f. Kinderheilk. Bd. 60, S. 719 u. Bd. 54, S. 247.

Nun hat aber Hasselbalch¹⁾ nachgewiesen, dass aus einer Änderung der alveolären CO_2 -Spannung nur dann auf die Bildung von intermediären sauren Produkten geschlossen werden kann, wenn die Reizbarkeit des Atemzentrums dieselbe bleibt. Eine erniedrigte alveoläre CO_2 -Spannung kann einzig und allein durch eine erhöhte Reizbarkeit des Respirationszentrums hervorgerufen sein und deswegen nicht immer ein Vorhandensein von abnorm intermediär gebildeten Säuren mit Sicherheit beweisen.

Weiterhin hat Siebeck²⁾ gefunden, dass bei pathologischen Zuständen die Luft im Lungenhohlraume ganz ungleichmässig zusammengesetzt sein kann. Man hatte sich vorher vorgestellt, dass die Luft in den Alveolen und in den tieferen Teilen der Lunge gleichmässig gemischt sei und hat nur unter dieser Voraussetzung, wie bereits erwähnt, angenommen, dass der Partialdruck der Kohlensäure in den Alveolen und im Blute derselbe sei. Siebeck hat dann ausserdem noch gezeigt, dass bei verschiedenen pathologischen Zuständen die alveoläre Kohlensäurespannung gewöhnlich zu niedrig gefunden wird, und dass schon allein deswegen aus den erhaltenen tiefen Werten nur sehr vorsichtig Schlüsse auf den Grad der Blutalkaleszenz zu ziehen sind.

Aber selbst unter der Voraussetzung, dass die Höhe des Kohlensäuregehaltes des arteriellen Blutes und der Lungenalveolarluft stets gleich ist, so darf doch der Kohlensäurepartialdruck des Blutes allein auch aus anderen Gründen nicht als der absolut richtige Maßstab der Blutalkaleszenz, wie ich unten zeigen werde, angesehen werden.

Neben diesen indirekten Methoden der Blutalkaleszenzbestimmung gibt es nun verschiedene direkte: Es wurde versucht, durch Bestimmung des Kohlensäuregehaltes im Blute einen Schluss auf seine Alkaleszenz zu ziehen. Man hat dabei eine bestimmte Menge Blut mit einer starken Säure behandelt und die sich dabei entwickelnde Kohlensäure gemessen. Fr. Walter³⁾, von welchem diese Methode stammt, nahm dabei an, dass der Kohlensäuregehalt des Blutes proportional seinem Gehalte an Alkalien steigt und fällt, weil die Kohlensäure im Blute nur zu einem geringen Teile frei, im wesentlichen aber an Alkalien gebunden sei. Da aber die Gesamtalkaleszenz des Blutes nicht nur durch den Gehalt an Karbonaten, sondern noch durch den an Phosphaten, Eiweisskörpern und deren Abbauprodukten (s. später) bedingt ist, so wird man durch die Kohlensäurebestimmung nicht die

1) Biochem. Zeitschr. Bd. 46, S. 403. 1912.

2) Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. 107, S. 252.

3) Archiv f. experimentelle Path. u. Pharmak. Bd. 7, S. 148.

Gesamtalkaleszenz des Blutes, sondern nur diejenige ermitteln, welche in dem Blut in Form von Karbonaten vorhanden ist.

Aber auch diesen Teil der Alkaleszenz zeigt die genannte Untersuchungsmethode quantitativ nicht genau an, da das Karbonat in zwei Verbindungen als Mono- und Bikarbonat im Blute vorkommt. Wäre die Kohlensäure im Blute nur als Na_2CO_3 vorhanden, so würde doppelt so viel Alkali durch die gleiche Menge der gefundenen Kohlensäure angezeigt werden, als wenn sie als NaHCO_3 im Blute existierte. Eigentlich müsste demnach auch die durch den Kohlensäuregehalt des Blutes gefundene Blutalkaleszenz im arteriellen und venösen Blute voneinander verschieden sein, da in den Lungen das Bikarbonat zum grossen Teile in Karbonat umgewandelt wird.

Der Kohlensäuregehalt des Blutes zeigt also nur einen Teil der Mineralalkaleszenz an, wobei noch betont werden muss, dass er auch durch andere Massnahmen variieren kann (starke Ventilation der Lungen, herabgesetzte oder vermehrte CO_2 -Produktion bei gleichbleibender Abgabe derselben in den Lungen usw.). Demnach darf, wie namentlich Magnus Levy¹⁾ betont hat, der CO_2 -Gehalt des venösen Blutes weder als der absolut richtige Maßstab der Blutalkaleszenz noch als das einzig anwendbare quantitative Vergleichsverfahren bei ihrer Bestimmung angesehen werden.

Überhaupt war man früher der Meinung, dass das Blut seine alkalische Reaktion hauptsächlich dem Gehalt an Alkalikarbonaten und Alkaliphosphaten verdankt. Es war deswegen das ganze Bestreben bei quantitativen Reaktionsbestimmungen im Blute darauf gerichtet, die Menge dieser Stoffe zu ermitteln, und es wurde dabei das im Blute vorhandene Eiweiss als indifferenten Stoff betrachtet. Man hat deswegen versucht, durch die Bestimmung der Mineralbestandteile des Blutes die Mineralalkaleszenz des Blutes zu ermitteln und diese mit der Gesamtalkaleszenz zu identifizieren. Lehmann²⁾ hat zu diesem Zwecke die Asche des Blutes analysiert und die überschüssigen basischen Äquivalente, d. h. diejenigen, die nicht an Chlor und Phosphorsäure gebunden sind, berechnet. Diese Methode ist jedoch, da sie zu umständlich ist und eine ziemliche Menge Blut zur Untersuchung erfordert, für klinische Zwecke nicht geeignet, ausserdem ist zu bedenken, dass die Wertigkeit der einzelnen Mineralien und demnach auch der Grad ihrer basischen und sauren Eigenschaft in den einzelnen Verbindungen sehr verschieden sein kann.

Ganz besonders ist aber zu betonen, dass mit der zuletzt genannten

1) In v. Nordens Handbuch der Pathologie des Stoffwechsels. Bd. 1, S. 195.

2) Pflügers Archiv. Bd. 58, S. 428.

Untersuchungsmethode nur die Mineralalkaleszenz und nicht die Gesamtalkaleszenz des Blutes ermittelt wird. Denn die Gesamtalkaleszenz des Blutes setzt sich nicht nur aus der Summe der in ihm enthaltenen Mineralbestandteile zusammen, sondern auch aus organischen Säuren (Milchsäure, Harnsäure usw.), flüchtigen basischen Bestandteilen (Ammoniak usw.), welche unter pathologischen Prozessen an Menge sehr zunehmen können. Ausserdem ist von den Eiweisskörpern bekannt, dass sie grosse Mengen von Basen und Säuren in sich aufzunehmen vermögen, ohne dass die Reaktion der Flüssigkeit hierdurch entsprechend geändert würde.

Ferner hat man versucht, die Alkaleszenz des Blutes durch Titration mittelst Säuren zu bestimmen, und es ist ja im allgemeinen üblich, dass die Alkaleszenz einer Flüssigkeit durch diejenige Menge Säure ausgedrückt wird, welche zur Neutralisation eines gewissen Quantum derselben notwendig war. Der Neutralpunkt wird dabei durch einen Indikator (Lackmus usw.) angezeigt, welcher letzterer in saurer Lösung eine andere Farbe als in seinen alkalischen salzartigen Verbindungen hat.

Nun sind aber gegen diese Methode der Alkaleszenzbestimmung des Blutes die verschiedensten Einwendungen gemacht worden:

Da die einzelnen Indikatoren einen verschiedenen Neutralitätspunkt haben, so müsste man selbstverständlich nur mit einem Indikator titrieren und den Neutralitätspunkt des Blutes alsdann auf diesen beziehen. Dies wäre nicht weiter hinderlich, da alsdann die gefundene Alkaleszenz des Blutes einfach nur auf diesen einen Indikator Bezug hätte. Da nun aber, wie Ostwald betont, die einzelnen Indikatoren differente chemische Verbindungen und zwar entweder Säuren oder Basen sind, so müssen bei Zusatz derselben zu dem Blute Reaktionen in ihm auftreten, durch welche die Alkaleszenz verändert werden kann. Denn das Blut stellt wie bereits erwähnt ein Gemisch von allen möglichen schwachen Säuren, Basen, basischen und sauren Salzen dar, welche bei Zusatz einer differenten Flüssigkeit in ihrer Zusammensetzung und Reaktion geändert wird.

Eine Änderung der Reaktion des Blutes tritt natürlich stets auch bei Zusatz der Titriersäure ein, weil hierdurch fortwährend neue chemische Verbindungen entstehen und das Verhältnis der aktuellen und potentiellen Reaktion des Blutes während des Hinzufügens der Titriersäuren einen fortwährenden Wechsel erfährt. Würde das Blut in seinen einzelnen Bestandteilen dabei sich nicht qualitativ ändern, so könnte man vielleicht eine Herabsetzung oder Vergrösserung der Alkaleszenz bei einem und demselben Menschen quantitativ bemerken. Da dies aber nicht der Fall ist, so ist schon allein deswegen bei

den Untersuchungen des Blutes verschiedener Individuen mittels Titration in der Bewertung der gefundenen Resultate die grösste Vorsicht am Platze.

Auch ist zu bedenken, dass, wenn nun wirklich bei der Titration der Neutralpunkt anscheinend erreicht ist, alsdann diese Flüssigkeit nicht neutral sein muss, da z. B. stets bei einer mit Lackmus gefundenen alkalischen Reaktion des Blutes doch noch freie Kohlensäure, saure Salze und H-Ionen in der Blutflüssigkeit vorhanden sind. Die Titration sagt demnach über die „aktuelle Reaktion“ des Blutes, d. h. über die Anwesenheit von freien Säuren- oder Basenvalenzen, welche in unserem Körper auf die Gewebszellen ihre physiologische oder pathologische Wirkung ausüben, gar nichts aus.

Weiterhin ist gegen die Titrationsmethode bei der quantitativen Bestimmung der Blutalkaleszenz einzuwenden, dass die Eiweisskörper des Blutes, wie schon oben bei der Mineralalkaleszenz erwähnt, grosse Mengen der neutralisierenden Säuren resp. Basen festlegen können, weswegen ebenfalls kein quantitativ richtiger Maßstab für die Alkalesszenz erzielt werden kann. Ferner werden durch die Titration von lackfarbigem oder deckfarbigem Blute keine sicheren Werte erhalten, da durch das Lackfarbigmachen des Blutes das Blut in seiner Zusammensetzung und seinem chemischen Gleichgewichte sicherlich gestört wird.

Ausserdem hat man versucht, die Blutalkaleszenz durch Titration der nach vorheriger Behandlung mit Ammonsulfat ihres Eiweisses beraubten Blutflüssigkeit zu bestimmen. Die mittels dieses Verfahrens erhaltenen Werte geben uns aber nur die Mineralalkaleszenz und nicht die Gesamtalkaleszenz des Blutes an, und sie stimmen, wie Fr. Kraus¹⁾ gezeigt hat, genau mit den Alkalesszenzwerten, welche man aus den Ascheanalysen des Blutes erhält, überein. Es ist klar, dass die mittels der Titrationsmethode ohne vorherige Ausfällung der Bluteiweissstoffe gefundenen Alkalesszenzwerte beträchtlich höher als die Werte für die Mineralalkaleszenz sind. So zeigten Parallelversuche von Lehmann²⁾, dass bei Pferdeblut die Gesamtalkaleszenz bei titrimetrischer Bestimmung 832 mg NaOH auf 100 ccm Blut betrug. Dagegen war die Mineralalkaleszenz bei demselben Blut durch Ascheanalysen berechnet 240 mg, und die Alkalesszenz aus dem Kohlensäuregehalt bestimmt 270 mgr. Der Unterschied rührt, wie schon erwähnt, offenbar daher, dass die Eiweissstoffe Säuren und Basen zu binden vermögen und man

1) Zeitschr. f. Heilkunde. Bd. 10, S. 106 und Festschrift der Universität Graz aus Anlass der Jahresfeier am 15. XI. 1897.

2) Verhandlungen der physiol. Gesellschaft Berlin. 1892/93, S. 556.

bei direkter Titration des Serums ohne vorherige Ausfällung des Eiweisses ausser dem Gehalt an titrierbarem Alkali noch das Säurebindungsvermögen des Eiweisses mitbestimmt.

Nun hängt nach der Theorie der elektrolytischen Dissoziation von Svante Arrhenius die Reaktion einer Flüssigkeit von ihrem Gehalt an Wasserstoff- und Hydroxylionen ab. Sind beide in einer Lösung in gleicher Menge vorhanden, so ist die Reaktion derselben neutral¹⁾, bei einem Überschuss von Wasserstoffionen entsteht saure, von Hydroxylionen alkalische Reaktion.

Will man also die Reaktion einer Flüssigkeit bestimmen, so hat man nur nötig, die Wasserstoffionen bei einer bestimmten Temperatur der Flüssigkeit zu ermitteln, woraus dann sehr leicht die Hydroxylionen zu berechnen sind. Wie sich nämlich gezeigt hat, ist das Produkt der Wasserstoffionen und der Hydroxylionen bei den verschiedenen Temperaturen konstant und beträgt z. B. bei 37° C. $2,56 \times 10^{-14}$. Wenn CH = Konzentrationen der H-(Wasserstoff-)Ionen und COH = Konzentration der OH-(Hydroxyl-)Ionen und K eine von der Temperatur abhängige Konstante ist, so ist

$$CH \times COH = K.$$

Die Wasserstoffionenkonzentration kann nun auf verschiedene Weise, z. B. mittels der Rohrzuckerinversionsmethode²⁾ bestimmt werden. Da die Geschwindigkeit der Inversion proportional der Wasserstoffionenkonzentration in einer Flüssigkeit ist, so lässt sich die letztere gut feststellen, wenn der Prozess der Inversion polarimetrisch verfolgt wird.

Weiterhin ist die Spaltung von Methylacetat in Methylalkohol und Essigsäure der Wasserstoffionenkonzentration proportional³⁾. Wird infolgedessen die Menge der gebildeten Essigsäure titrimetrisch bestimmt, so lässt sich ebenfalls die Wasserstoffionenkonzentration berechnen.

Auch die Zerlegung von Diazoessigester in Stickstoff und Glykolsäureester kann ein Maß für die Wasserstoffionenkonzentration abgeben⁴⁾.

Ebenso lässt sich aus der Geschwindigkeit der Verseifung von Äthylacetat⁵⁾, der Kondensation von Diacetonalkohol in Aceton,

1) R. Abegg, Die Theorie der elektrolytischen Dissoziation. 1903. S. 62.

2) F. A. Hoffmann, Erkennung und Bestimmung der freien Salzsäure im Magensaft. Zentrabl. f. klin. Med. Bd. 10, S. 793. 1889.

3) F. A. Hoffmann, Weitere Bemerkungen über Salzsäure im Mageninhalt. Zentrabl. f. klin. Med. Bd. 11, S. 521. 1890.

4) Zeitschr. f. Elektrochemie. Bd. 11, S. 525. 1905.

5) Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 12, S. 167. 1893.

der Geschwindigkeit der Umwandlung von Hyoscyamin in Atropin¹⁾ die Hydroxylionenkonzentration berechnen. Jedoch ist die Anwendung all dieser Methoden bei der Bestimmung der Reaktion des Blutes nicht zu gebrauchen, da die Empfindlichkeit derselben sehr gering, der Verlauf der chemischen Reaktionen bei den einzelnen Methoden durch die Anwesenheit von Neutralsalzen in hohem Maße gestört wird. Ausserdem können sie sich an Genauigkeit mit den elektrometrischen Methoden nicht messen, so dass ihre Anwendung bei der Bestimmung der Wasserstoffionenkonzentration im Blute überhaupt nicht in Frage kommt.

Wollen wir uns über das Verhältnis der basischen und sauren Valenzen des Blutes orientieren, so kommen eigentlich nur zwei Methoden in Betracht, nämlich

1. die kolorimetrische oder Indikatorenmethode von H. Friedenthal²⁾;
2. die von R. Höber³⁾ ausgearbeitete elektrometrische oder Gaskettenmethode.

Die kolorimetrische oder Indikatorenmethode.

Gibt man zu einer Flüssigkeit, deren Reaktion resp. Wasserstoffionenkonzentration man bestimmen will, gewisse Farbstoffe, sogenannte Indikatoren, hinzu, so nimmt die Flüssigkeit durch die Anwesenheit derselben eine ganz bestimmte Farbe an. Durch eine bestimmte kleine Veränderung der Ionenkonzentration in der Lösung wird die letztere in gesetzmässiger Weise andersartig gefärbt.

Man muss nach Friedenthal vor Anwendung der kolorimetrischen Methode sich verschiedene Lösungen von genau bekannter Wasserstoffionenkonzentration herstellen und dann in der Anstellung des Versuches die Farbe solcher Lösungen von bekannter Wasserstoffionenkonzentration nach Zusatz genau definierter Indikatormengen mit der Farbe der zu prüfenden Flüssigkeiten kolorimetrisch vergleichen.

Da die H-Ionenkonzentration in wässrigen Lösungen zwischen rund zweimal norm. H in der konzentrierten Säure bis rund 5×10^{-15} in der stärksten Lauge sich bewegt, so teilte Friedenthal das ganze Reaktionsgebiet in 17 Reaktionsstufen ein und stellte sich durch Verdünnung starker Säuren und starker Basen Lösungen her, deren H-Ionenkonzentrationen den Reaktionsstufen entsprachen. Da in der Nähe des absoluten Neutralpunktes ($\text{CH} = \text{COH} = 1 \times 10^{-7}$ bei 24°C) auf diese Weise sich genau eingestellte Lösungen nur schwer herstellen liessen,

1) Berichte der deutschen chem. Gesellschaft. Bd. 21, Abt. I, S. 1717. 1888.

2) Zeitschr. f. allgemeine Physiol. Bd. 4, S. 44. 1902.

3) Pflügers Archiv. Bd. 81, S. 522.

so bereitete er sich diese fast neutralen Lösungen durch Vermischen von sauren und basischen Natriumphosphatlösungen. Es wurden nun von Friedenthal (l. c.) an solchen Lösungen mit genau bekannter H-Ionenkonzentration eine Anzahl von Indikatoren ausprobiert, und es konnten für jede Reaktionsstufe charakteristische Farbumschläge der Indikatoren festgestellt werden. Die Resultate dieser Untersuchungen stellte Friedenthal tabellarisch zusammen.

Will man nun die H-Ionenkonzentration einer Flüssigkeit bestimmen, so hat man nur nötig, die letztere mit verschiedenen Indikatoren zu versetzen und aus den dabei auftretenden Farbumschlägen die Reaktionsstufe aus der Indikatorentabelle zu ersehen. Die Ermittlung der Zwischenstufen geschieht dann durch Zuhilfenahme der Vergleichslösungen, mit deren Färbung nach Zusatz des Indikators die Farbe der zu prüfenden Flüssigkeit verglichen wird.

Während Friedenthal bei diesen Untersuchungen stets 10 ccm Flüssigkeit, zu welcher genau 0,1 ccm 0,01 Mol. Indikatorlösung hinzugesetzt wurde, nahm, fügte van Westenrijk¹⁾ statt 10 ccm Flüssigkeit nur 0,1 ccm und J. H. Schulz²⁾ sogar nur 0,02 ccm der zu prüfenden Flüssigkeit zu 0,1 ccm gesättigter Indikatorlösung hinzu. Mit diesen beiden letzten Methoden wird die Eigenfarbe der Blutflüssigkeit eliminiert, weshalb sich die beiden ganz besonders zur Reaktionsbestimmung im Gesamtblute eignen.

Ich prüfte zusammen mit W. Müller³⁾ beide Methoden auf ihre Genauigkeit, und es stellte sich dabei heraus, dass mit der Methode von J. H. Schulz bei Verwendung von Phosphatgemischen Unterschiede einer halben Zehnerpotenz der H-Ionenkonzentration nicht feststellbar sind, während die Resultate mit der Methode van Westenrijks¹⁾ etwas genauer ausfielen. Im Verlauf unserer Untersuchungen haben wir aber dann gefunden, dass, wenn wir zu 0,1 ccm Flüssigkeit nur 0,02 ccm der Indikatorlösung hinzusetzten, die Farbumschläge bedeutend deutlicher wurden, und wir haben deswegen bei allen unseren Untersuchungen nur je 0,02 ccm der Indikatorlösung verwandt.

Die Vergleichslösung stellten wir uns nach Angabe von Friedenthal aus Alkaliphosphaten her. Und zwar bereiteten wir uns zwei Stammlösungen:

Lösung A : 0,1 norm. $\text{Na H}_2\text{PO}_4$
und Lösung B : 0,1 norm. $\text{Na}_2 \text{HPO}_4$.

1) Archiv f. experimentelle Pathol. u. Pharmak. Supplementband 1908, S. 517.

2) Monatshefte f. Psychiatrie u. Neurologie. Bd. 22, Heft 1. 1908.

3) W. Müller, Experimentelle Untersuchungen über die Methodik der Messung der H-Ionenkonzentration usw. Dissertation. Leipzig 1912.

Dabei verwendeten wir zur Herstellung dieser Lösungen das Leitfähigkeitswasser von Kahlbaum.

Eine 0,1-normale Lösung von primärem Natriumphosphat (NaH_2PO_4) reagiert leicht sauer durch Abdissoziieren des zweiten H-Ions der Phosphorsäure; eine 0,1-norm. Lösung von sekundärem Natriumphosphat (Na_2HPO_4) reagiert dagegen durch Hydrolyse leicht alkalisch. Die Reaktion einer 0,1-norm. Lösung des primären Natriumphosphates wurde von E. Salm ¹⁾ mittels Gaskettenmessung rund zu $\text{CH} = 1 \times 10^{-5}$ (genau $9,3 \times 10^{-6}$) bestimmt, während die des sekundären rund zu $\text{CH} = 1 \times 10^{-9}$ ($1,3 \times 10^{-9}$) festgestellt wurde.

Werden beide Lösungen in aufsteigenden Proportionen vermischt, so erhält man in den Grenzen der oben erwähnten H-Ionenkonzentration eine Vergleichsskala, welche von leicht saurer Reaktion durch den Neutralpunkt zu leicht alkalischer führt, und deren H-Ionenkonzentration aus der Ionisierungskonstante des Ions $\text{H}_2\text{PO}_4' = 2,0 \times 10^{-7}$ (bei 18° C) sich berechnen lassen ²⁾. Wie bekannt sind die Salze schwacher Elektrolyten in wässrigen Lösungen fast vollkommen dissoziiert; daher zerfällt annähernd die ganze Menge des aufgelösten NaH_2PO_4 in Na^+ und $\text{H}_2\text{PO}_4'$, während die des Na_2HPO_4 — in 2 Na^+ und HPO_4'' .

Das Ion $\text{H}_2\text{PO}_4'$ zerfällt weiter in H^+ und HPO_4'' , bis der stationäre Zustand

$$\frac{\text{H}^+ \times \text{HPO}_4''}{\text{H}_2\text{PO}_4'} = K = 2 \times 10^{-7} \text{ (bei } 18^\circ \text{ C)}$$

erreicht wird; daraus berechnet sich die Ionenkonzentration zu

$$\text{H}^+ = K \frac{\text{H}_2\text{PO}_4'}{\text{HPO}_4''}.$$

Haben wir ein Gemisch von primärem und sekundärem Phosphat und bezeichnen wir mit c und C die Konzentrationen der einzelnen Komponenten, so lässt sich der H-Gehalt nach obiger Gleichung berechnen aus

$$\text{H}^+ = 2 \times 10^{-7} \frac{c_1 \text{ (primäres Natriumphosphat)}}{c_2 \text{ (sekundäres Natriumphosphat)}}.$$

In einem Gemisch z. B. von einem Teil 0,1-norm. primären Natriumphosphates und 4 Teilen 0,1-norm. sekundären ist also die H-Ionenkonzentration

1) Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 57, Heft 4.

2) Michaelis, L., Methoden zur Herstellung bestimmter Wasserstoffionenkonzentrationen. Handbuch der biochem. Arbeitsmethoden von Abderhalden. Bd. 3, S. 1339.

$$H = 2 \times 10^{-7} \frac{0,020}{0,080} = 0,5 \times 10^{-7}.$$

Durch entsprechendes Vermischen der oben erwähnten Stammlösungen A und B entstanden nun folgende Vergleichslösungen (s. auch Tab. 1):

Primäres Natriumphosphat	
Sekundäres Natriumphosphat	CH bei 18° C
I $\frac{10}{0}$	1×10^{-5}
II $\frac{8}{2}$	$0,8 \times 10^{-6}$
III $\frac{6}{4}$	$3,0 \times 10^{-7}$
IV $\frac{4}{6}$	$1,3 \times 10^{-7}$
V $\frac{2}{8}$	$0,5 \times 10^{-7}$
VI $\frac{0}{10}$	$0,1 \times 10^{-9}$

Nach Herstellung dieser Vergleichslösungen wurde eine Anzahl Indikatoren auf ihr Verhalten zu diesen von bekannter H-Ionenkonzentration geprüft. Es wurden nach Friedenthal diejenigen Indikatoren gewählt, die in beiden Stammlösungen Farbenänderungen zeigten. Die Lösungen der Indikatoren wurden nach Angabe von F. Glaser¹⁾ angefertigt. Es ergab sich folgende Tabelle 1.

Bei unseren Untersuchungen der kolorimetrischen Bestimmung der H-Ionenkonzentration des Blutserums gingen wir nun nach Beendigung der soeben angeführten Voruntersuchungen folgendermassen vor: Zu 0,1 ccm Serum wurden in einem Uhrsälchen bei Zimmertemperatur 0,02 ccm Phenolphthalein zugesetzt. Da die Flüssigkeit bei allen unseren Serumuntersuchungen farblos blieb, so musste die H-Ionenkonzentration des Blutserums niedriger als diejenige der Lösung VI sein. Weiterhin wurden auf die gleiche Weise zu anderen Proben dieses Serums Rosolsäure oder auch Para-Nitrophenol oder Neutralrot gegeben. Aus dem Farbumschlag einer dieser Indikatoren lässt sich dann annähernd die Reaktion bestimmen. (Lackmus oder Lackmoid als Indikatoren zu benutzen geht nicht an, da dieselben mit den Seren Mischfarben geben.) Jetzt erst werden die entsprechende Vergleichslösung und die benachbarten Zwischenstufen aus den beiden Stammlösungen A + B frisch hergestellt und nach Zusatz des Indikators ihre Färbung mit der Färbung des Serums verglichen.

Aus unseren Untersuchungen ergibt sich, dass die Reaktion des normalen Blutserums derjenigen der Lösung V (d. i. CH = $0,5 \times 10^{-7}$) am meisten entspricht. Jedoch haben wir uns bei unseren Untersuchungen überzeugt, dass die kolorimetrische Methode an Genauigkeit und Zuverlässigkeit hinter der Gas-

1) Fr. Glaser, Indikatoren der Acidimetrie und Alkalimetrie. 1901.

Tabelle 1.

Indikatorlösung 0,02 ccm	Lösung I 0,1 ccm (A) 0 „ (B) $CH = 1 \times 10^{-6}$	Lösung II 0,08 ccm (A) 0,02 „ (B) $CH = 0,8 \times 10^{-7}$	Lösung III 0,06 ccm (A) 0,04 „ (B) $CH = 3 \times 10^{-7}$
Lackmus	rosa	rosaviolett	violett
Lackmoid	rosa Stich violett	blau	blau
Alizarinsulphon- saures Natrium	braungelb	rot Stich gelb	rot
Para-Nitrophenol	farblos	hellgelblich	hellgelb
Rosolsäure	gelb Stich rosa	rosa Stich gelb	rosa Stich gelb
Gallein	bräunlich-gelb	rot Stich gelb	purpurrot
Methylorange	orange	gelb	gelb
Kongorot	missfarbig rotviolett	ziegelrot	ziegelrot
Neutralrot	purpurrot	rot	rot Stich gelb
Tropäolin	bräunlich-orange	rötlich-orange	rötlich-orange
Phenolphthalein	farblos	farblos	farblos

Indikatorlösung 0,02 ccm	Lösung IV 0,04 ccm (A) 0,06 „ (B) $CH = 1,3 \times 10^{-7}$	Lösung V 0,02 ccm (A) 0,08 „ (B) $CH = 0,5 \times 10^{-7}$	Lösung VI 0 ccm (A) 0,1 „ (B) $CH = 1 \times 10^{-9}$
Lackmus	violett Stich blau	blau Stich violett	blau
Lackmoid	blau	dunkelblau	dunkelblau
Alizarinsulphon- saures Natrium	purpurrot	purpurrot	purpurrot
Para-Nitrophenol	gelblichgrün	gelbgrün	gelbgrün
Rosolsäure	rosa Stich gelb	rosa	dunkelrosa
Gallein	purpurrot	purpurrot	purpurrot
Methylorange	gelb	gelb	gelb
Kongorot	ziegelrot	ziegelrot	ziegelrot
Neutralrot	rot Stich braun	bräunlich	brauner Nieder- schlag
Tropäolin	rötlich-orange	rötlich-orange	rosenrot
Phenolphthalein	farblos	farblos	rosa

kettenmethode weit zurücksteht und nur approximative Werte gibt. Vergleicht man die mittelst der Gasketten- und mittelst der kolorimetrischen Methode erhaltenen Werte, so sieht man sehr oft Unterschiede von ca. $\frac{1}{3}$ Zehnerpotenz der H-Ionenkonzentration. Ganz abgesehen von der Eigenfarbe des Serums scheinen die Unterschiede durch den beträchtlichen Gehalt des Blutserums an Eiweiss

und an neutralen Salzen bedingt zu sein, da nach den Untersuchungen von S. P. L. Sørensen¹⁾ die meisten Indikatoren in Gegenwart dieser Stoffe bei anderen Reaktionsstufen als ohne dieselben umschlagen.

Aus den in der vorliegenden Arbeit angeführten Tabellen ist u. a. ersichtlich, dass mittelst der Indikatorenmethode vielfach keine Verringerung der Blutalkaleszenz gefunden wird, während die elektrometrische eine deutliche Verringerung anzeigt. Auch das Umgekehrte findet — allerdings seltener — statt.

Wenn also in einheitlichen eiweissfreien Lösungen mittelst der Indikatorenmethode nach unseren und anderer Untersuchungen (E. Salm) genaue Resultate erhalten werden, so ist diese Untersuchungsmethode für wissenschaftliche Untersuchungen zwecks Bestimmung der Reaktionen des Blutserums unserer Erfahrung nach nicht brauchbar.

Die elektrometrische oder Gaskettenmethode.

Gasketten sind galvanische Elemente mit Gaselektroden. Letztere werden in der Weise hergestellt, dass blanke Platinelektroden auf elektrolytischem Wege mit einer feinen Schicht von Platinmoor überzogen und alsdann mit dem entsprechenden Gase (Wasserstoff) gesättigt werden. Zur Bestimmung der Wasserstoffionenkonzentration werden Wasserstoffkonzentrationsketten, d. h. zwei sich berührende Lösungen von verschiedener Wasserstoffionenkonzentration hergestellt. In dieselben tauchen die mit reinem Wasserstoff gesättigten Platinelektroden.

Die elektromotorische Kraft einer derartigen Kette besteht nach W. Nernst²⁾ aus den beiden Elektrodenpotentialen π_1 und π_2 und dem Kontaktpotential π_3 . Wenn man aber den sich berührenden Lösungen in verhältnismässig grossem Überschuss, jedoch in gleicher Konzentration, denselben indifferenten Elektrolyten z. B. NaCl zusetzt, so ist das Kontaktpotential annähernd gleich Null. Nach der Nernst'schen Formel ist alsdann die Potentialdifferenz zwischen einer Wasserstoffelektrode und einer Wasserstoffionen enthaltenden Lösung

$$\pi = 0,0002 \cdot T \cdot \lg_{10} \frac{C}{c},$$

wobei T = absolute Temperatur, C = Lösungstension, c = Konzentration der Wasserstoffionen des Elektrolyten. Sind nun die Wasserstoffionenkonzentrationen der beiden die Kette zusammensetzenden Lösungen = c_1 und c_2 , so ist:

1) Biochem. Zeitschr. Bd. 21, S. 131.

2) Zentralblatt f. physiol. Chemie. Bd. 4, S. 174. 1889.

$$\pi_1 = 0,0002 \cdot T \cdot \lg_{10} \cdot \frac{c}{c_1} \quad \text{und} \quad \pi_2 = 0,0002 \cdot T \cdot \lg_{10} \cdot \frac{c}{c_2}.$$

Ist c_1 grösser als c_2 , so geht der elektrische Strom in der Kette von π_2 zu π_1 , und es beträgt, da π_3 vernachlässigt werden kann, die elektromotorische Kraft E der Gaskette:

$$E = \pi_2 - \pi_1 = 0,0002 \cdot T \cdot \lg_{10} \frac{c}{c_2} - 0,0002 T \cdot \lg_{10} \cdot \frac{c}{c_1} =$$

$$0,0002 T (\lg_{10} c - \lg_{10} c_2 - \lg_{10} c + \lg_{10} c_1) = 0,0002 \cdot T \cdot \lg_{10} \frac{c_1}{c_2}.$$

Schalten wir nun an Stelle der einen Salzlösung das zu untersuchende Blutserum ein und ist die Ionenkonzentration c_1 bekannt, so können wir die elektromotorische Kraft der Kette bestimmen und dadurch auch die Ionenkonzentration des Serums berechnen. Damit zwischen der Säurelösung und dem Serum keine chemischen Reaktionen eintreten, wird eine indifferente Mittelflüssigkeit und zwar eine $\frac{1}{8}$ normale Kochsalzlösung eingeschaltet, da die letztere der Leitfähigkeit des Serums nahezu entspricht. Es ist deswegen das Diffusionspotential zwischen dem Serum und der Kochsalzlösung gleich Null.

Statt der sonst üblichen 0,01-normalen Salzsäurelösung wurde in unseren Versuchen eine 0,001-normale Lösung verwandt, da nach Bugarsky¹⁾ das Diffusionspotential um so vollkommener eliminiert wird, je grösser der Unterschied der Säurekonzentration und des mit gleichem Anion zugesetzten Salzes ist. Ausserdem wird der Salzsäure so viel Kochsalz in Substanz hinzugefügt, dass sie gegen Kochsalz $\frac{1}{8}$ normal wird.

Unser Apparat (Fig. 1), welcher einige Abänderungen von dem Salmschen²⁾ zeigt, besteht aus 2 U-förmig gebogenen Glasröhren A und A₁, die auf einem gemeinsamen Gestell montiert sind, und einem Mittelstück M, das den mit $\frac{1}{8}$ norm. Kochsalzlösung getränkten Docht D trägt. Der längere Schenkel jeder der beiden U-Röhren wird mit einem doppelt durchbohrten Gummistöpsel G, welcher eine Platinelektrode und ein kurzes Glasröhrchen Z für die Wasserstoffzuleitung trägt, luftdicht verschlossen. Die Elektrode E besteht aus einer Platinplatte, die in ein Glasröhrchen eingeschmolzen ist und mit dem Quecksilber innerhalb des Röhrchens in Kontakt steht, so dass der elektrische Strom von der Platinplatte durch das Quecksilber zu den Drähten abgeleitet wird.

Um eine konstante elektromotorische Kraft der Wasserstoffkonzentrationskette zu erzielen, müssen die Platinplatten gleichmässig mit Wasserstoff gesättigt sein. Vorher müssen sie zuerst sorgfältig gereinigt werden, was durch Ausglühen in einer Bunsenflamme und nachfolgender Abspülung mit konzen-

1) Zeitschr. f. anorgan. Chemie. Bd. 14, S. 145.

2) Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 57, Heft 4.

trierter Natronlauge und dann mit Salpetersäure geschieht. Nach gründlicher Abspülung mit destilliertem Wasser taucht man beide Platinelektroden in Kurlbaum-Lummersche Flüssigkeit (3 Proz. Platinchlorid und 0,025 Proz. Bleizucker) ein und verbindet sie unter Einschaltung eines Stromwenders mit einem Akkumulator von ca. 2 Volt Spannung. Unter häufigem Wenden des Stromes überziehen sich die Platinplatten mit einem samtschwarzen Überzuge von Platinmoor.

Während des Platinierungsprozesses, welcher ca. 8 Minuten beansprucht, entwickelt sich an den Elektroden Chlor, welches vom Platinmoor absorbiert wird. Die Entchlorung der Elektroden geschieht alsdann am besten auf elektro-

Fig. 1.

A — A — Glasröhren	K — Kathode	} Metallkontakte
M — Mittelstück	K ₁ — Anode	
E — Platinplatten	D — Drähte	
G — Gummistöpsel	Z — Z ₁ Wasserstoffzufuhrsröhrchen	
	D — mit 1/8-norm. Na Cl getränkter Docht.	
	Q — Quecksilber.	

lytischem Wege, indem man beide in einer verdünnte Schwefelsäure enthaltenden Zersetzungszelle 15 Minuten lang kathodisch polarisiert, worauf die hierdurch entstandene Salzsäure durch Spülen mit destilliertem Wasser entfernt wird.

Die platinieren Elektroden werden in Leitfähigkeitswasser aufbewahrt und werden nach Benutzung mit kaltem, dann mit heissem destilliertem Wasser gründlich abgespült. Der Platinierungsprozess muss wiederholt werden, sobald die Elektroden zu ihrer Sättigung mit Wasserstoff ungebührlich viel Zeit in Anspruch nehmen.

Die Sättigung der Platinelektroden mit Wasserstoff erfolgt erst nach Füllung der beiden Elektrodengefäße A₁ und A (s. Fig. 1). Das eine U-Rohr wird dann

mit 10 cem 0,001 norm. Salzsäurelösung, der 73 mg NaCl in Substanz zugesetzt wird, gefüllt, das andere mit ebensolchem Quantum Serum, worauf beide Gefässe mit den Gummistöpseln G und G₁ fest verschlossen werden.

Erst jetzt wird aus einem Kippischen Apparat reiner Wasserstoff, welcher in demselben aus chemisch reinem Aluminium und 0,1-norm. Kalilauge hergestellt werden (Friedenthal¹⁾) und eine Waschflasche mit reinem Wasser passiert haben muss, mittelst eine T-förmigen Verbindung durch die Röhren Z und Z₁ in die Elektrodengefässe A und A₁ zugeleitet. Die Zuleitung geschieht nicht länger, als bis alle Luft über der Flüssigkeit durch die letztere hindurch aus dem offenen kürzeren Schenkel der U-Röhre entwichen ist, was ca. 5 Sekunden beansprucht und nach welcher Zeit dann das Hauptzuleitungsrohr abgeklemmt wird.

Da die Elektroden etwas Wasserstoff absorbieren, so steigt nach einer gewissen Zeit das Flüssigkeitsniveau in den längeren Schenkel der Elektrodengefässe, worauf wieder etwas Wasserstoff zugeleitet werden muss.

Betonen möchte ich an dieser Stelle, dass wir bei Sättigung der Platinelektroden mit Wasserstoff nicht mehr von dem letzteren Gas durch die Blutflüssigkeit leiteten, als wie absolut notwendig war, da bei längerer Durchleitung von Wasserstoffgas durch das Blutserum sehr leicht Kohlensäure aus dem letzteren mitgerissen und dadurch die Acidität des Serums geringer würde. Wir haben uns überzeugt, dass bei unserem Verfahren, in welchem wir nur sehr wenig Wasserstoff durch das Serum durchleiten, etwas Derartiges nicht stattfindet (s. S. 637 u. 638).

Die vollständige Sättigung der Elektroden mit Wasserstoff ist in ca. 2 Stunden erreicht, worauf die Gaskette in einen Wasserthermostaten gebracht und die Verbindung der beiden Flüssigkeiten durch den in Kochsalz getränkten Docht (D) bewerkstelligt wird. Nach jeder Messung wird das Mittelstück (M) mit dem Docht entfernt, um das Herüberdiffundieren der Salzsäurelösung in das andere U-Rohr zu vermeiden.

Die Messungen der EMK der Gaskette, welche nach der Methode von Du Bois-Reymond ausgeführt wurden, erfolgen in Intervallen von je 15 Minuten, bis sie konstante Werte ergeben.

Der Akkumulator A (s. Fig. 2), welcher grössere elektromotorische Kraft besitzt, als die beiden hintereinander geschalteten Elemente N und G, wird mit den Enden eines Platiniridiumdrahtes der Messbrücke BC verbunden, wodurch innerhalb des Drahtes ein Potentialgefälle entsteht, welches proportional dem Abstand von B wächst.

In der Abzweigung BNWSKD schaltet man das Normalelement und die Gaskette einmal im gleichen Sinn (+ —, + —) hintereinander ein, so dass man die Summe, das andere Mal entgegengesetzt (+ —, — +) ein, so dass man die Differenz ihrer Wirkung erhält. Wird die elektromotorische Kraft des Normalelementes mit E_N und die der Gaskette mit E_G bezeichnet, so hat man im ersten Falle E_N + E_G, im zweiten — E_N — E_G. Schiebt man jedesmal den Gleitkontakt so, dass das eingeschaltete Kapillarelektrometer K Stromlosigkeit anzeigt, dann ist im ersten Falle die elektromotorische Kraft E_N + E_G gleich

1) s. in Abderhalden, Handbuch der chem. Arbeitsmethoden. Bd. 1, S. 534.

dem Potentialabfall auf der Strecke BF, und im zweiten gleich dem Potentialabfall auf der Strecke BE. Dann verhalten sich die beiden elektromotorischen Kräfte wie die Strecken BF und BE zueinander. Somit wäre:

$$(E_N + E_G) : (E_N - E_G) = BF : BE$$

und die EMK der Gaskette

$$E_G = E_N \frac{BF - BE}{BF + BE}$$

Da E_N (1,019 V. bei 20° C) BF und BE bekannt sind, so lässt sich die EMK der Gaskette E aus der Gleichung berechnen.

Die Schliessung des Stromes in der Abzweigung BKD erfolgt durch den Momentschlüssel (Tasterschlüssel) S und soll möglichst kurz dauern, um die EMK des Normalelementes konstant zu erhalten.

Fig. 2.

- A — Akkumulator (ca. 2 V. Spannung)
- BC — Messbrücke
- D — Gleitkontakt
- N — Normalelement (elektromotorische Kraft = 1,019 V.)
- W — Stromwender
- G — Gaskette
- S — Momentschlüssel
- K — Kapillarelektrometer mit evakuierter Kapillarröhre

Ferner soll das Kapillarelektrometer nach jedesmaliger Benutzung zur Ableitung des Polarisationsstromes durch den Schlüssel kurz geschlossen werden; bei Nichtbeachtung dieser Regel leidet die Empfindlichkeit des Instrumentes.

Die Messungen wurden in all unseren Versuchen bei 37° C ausgeführt.

Aus der gemessenen elektromotorischen Kraft der Gaskette E berechnet sich die gesuchte Wasserstoffionenkonzentration des Serums, die wir mit C bezeichnen wollen nach der oben bereits angeführten Gleichung zu

$$\lg_{10} c_x = \lg_{10} c_1 - \frac{EG}{0,0002 T},$$

in welcher statt T die in Graden der absoluten Temperaturskala ausgedrückte Temperatur, bei welcher die Messung erfolgte, also 310 zu setzen ist und statt $c_1 = 10^{-3}$, d. i. die in Gramm-Äquivalenten ausgedrückte Wasserstoffionenkonzentration der 0,001 norm. Salzsäure. Also ist

$$\lg_{10} C_x = \lg_{10} 10^{-3} - \frac{EG}{0,062}.$$

Was nun die Fehlergrenze der elektrometrischen Messungen eiweisshaltiger Lösungen überhaupt anlangt, so ist bei derartigen Messungen nach den übereinstimmenden Resultaten der Untersuchungen von S. P. L. Sørensen ¹⁾ und K. A. Hasselbalch und Chr. Lundsgaard ²⁾ eine grössere Genauigkeit als bis zu ± 3 Millivolt nicht zu erzielen, was einem Fehler von ca. ± 7 Proz. der Wasserstoffionenkonzentration entspricht.

Bei einem Vergleich der Resultate der elektrometrischen mit den älteren, besonders titrimetrischen Bestimmungen des Blutes muss hervorgehoben werden, dass beide Methoden nicht dieselben Ergebnisse zeitigen können, dass die Ionenalkaleszenz und Titrationsalkaleszenz zwei ganz verschiedene Begriffe sind. Wir haben bei unseren Versuchen verschiedentlich beide Methoden angewandt, und die Titrationsalkaleszenz durch Titration mit 0,1-norm. Weinsäure unter Benutzung von Lackmuspapier von Grübler als Indikator bestimmt.

Das zur Untersuchung dienende Blut wurde unseren Patienten mittels einer sterilen Nadel aus der Vena mediana cubiti im nüchternen Zustande nach Anlegung einer Stauungsbinde am Oberarm entnommen. Es wurde direkt in Zentrifugiergläser von Jenenser Glas aufgefangen,

1) Biochem. Zeitschr. Bd. 21, S. 131.

2) Biochem. Zeitschr. Bd. 1912, S. 76.

im Eisschranke 12—24 Stunden lang aufbewahrt, dann zentrifugiert und zur Untersuchung verwandt.

Ehe ich auf die Ergebnisse unserer Untersuchungen¹⁾ eingehe, sei noch kurz die Frage erörtert, ob die Alkaleszenz des Blutserums und die des Gesamtblutes dieselbe ist. Verschiedene Autoren (Michaelis und Rona²⁾, Hasselbalch und Lundsgaard³⁾) haben nämlich gefunden, dass das Gesamtblut eine niedrigere Alkaleszenz als das Blutserum zeigt, während Höber⁴⁾ gerade das entgegengesetzte Resultat erhalten hat. Auch wir haben solche Untersuchungen angestellt, indem wir die Wasserstoffionenkonzentration sowohl im Serum, wie im hirudinisierten und defibrinierten Gesamtblut bestimmten. Die Defibrinierung des Blutes geschah durch Umschütteln mit sterilen Glasperlen.

Tabelle 2.

		CH	COH
Hund 1:	Serum	$0,18 \times 10^{-7}$	$14,1 \times 10^{-7}$
	Hirudinisiertes Gesamtblut	$0,81 \times 10^{-7}$	$3,16 \times 10^{-7}$
	Defibriniertes Gesamtblut	$0,75 \times 10^{-7}$	$3,40 \times 10^{-7}$
Hund 2:	Serum	$0,36 \times 10^{-7}$	$7,13 \times 10^{-7}$
	Hirudinisiertes Gesamtblut	$1,20 \times 10^{-7}$	$2,13 \times 10^{-7}$
	Defibriniertes Gesamtblut	$1,09 \times 10^{-7}$	$2,34 \times 10^{-7}$
Mensch (Urämie):	Serum	$0,23 \times 10^{-7}$	$11,23 \times 10^{-7}$
	Hirudinisiertes Gesamtblut	$0,74 \times 10^{-7}$	$3,46 \times 10^{-7}$
	Defibriniertes Gesamtblut	$0,78 \times 10^{-7}$	$3,28 \times 10^{-7}$

Aus der Tabelle 2 folgt, dass das Serum eine geringere Menge von H-Ionen als das Gesamtblut besitzt und dass das hirudinierte und defibrinierte Gesamtblut ungefähr dieselbe Ionen-Alkaleszenz aufweisen.

Bei Anstellung derartiger Versuche fällt jedoch sofort auf, dass nur dann in dem Gesamtblut eine grössere Anzahl H-Ionen gefunden wird, wenn die Blutkörperchen in der Flüssigkeit gleichmässig verteilt sind und die Elektroden in das Plasma plus Blutkörperchen eintauchen. Senken sich aber die Blutkörperchen zu Boden, so dass die Elektroden nur das Blutplasma und nicht die Blutkörperchen berühren, so ist die Anzahl der H-Ionen vermindert und annähernd gleich der des

1) Bei der Ausführung der Untersuchungen erfreute ich mich der Hilfe der Herren W. Müller, Gerpott, Kästner und Meinck. Ich bin den Betreffenden für ihr fleissiges wissenschaftliches Arbeiten zu grösstem Danke verpflichtet.

2) Biochem. Zeitschr. Bd. 18. 1909.

3) Biochem. Zeitschr. Bd. 38, 1912.

4) Archiv f. die ges. Physiologie. Bd. 99. 1903.

Serums. Sobald aber darauf die Blutkörperchen durch Schütteln wieder aufgewirbelt werden, so tritt eine Erhöhung der H-Ionen ein, und zwar ist dann die H-Ionenkonzentration ungefähr gleich der an demselben Blut vorher ermittelten. Man kann diesen Versuch so oft man will bei demselben Gesamtblut wiederholen und bekommt stets dieselben Resultate.

Als Erklärung für diese Erscheinungen sind zwei Möglichkeiten gegeben: Entweder ist in den Blutkörperchen in der Tat ein Stoff mit geringerer Alkaleszenz vorhanden als im Blutplasma, oder aber die roten Blutkörperchen leiten als korpuskuläre Elemente den elektrischen Strom schlechter als das Blutplasma, wodurch natürlich in beiden Fällen ein schwächerer Strom in der Gaskette entstehen muss. So wäre die verminderte elektromotorische Kraft in der Gaskette im zweiten Falle nicht durch eine Erhöhung der Zahl der Wasserstoffionen in der Blutflüssigkeit sondern durch die Anwesenheit der schlecht leitenden roten Blutkörperchen bedingt.

Unserer Auffassung nach wird die letzte Annahme, nämlich dass die Blutkörperchen schlechter den elektrischen Strom leiten, das Richtige treffen und dass so nur scheinbar eine Erhöhung der H-Ionen durch die Anwesenheit der Blutkörperchen in der Blutflüssigkeit gefunden wird. Zum Beweis für die Richtigkeit unserer Annahme ist u. a. hier anzuführen, dass bei allen bis jetzt vorliegenden Versuchen das Plasma eine höhere Alkaleszenz als das Gesamtblut zeigte und niemals das umgekehrte Verhalten festgestellt werden konnte. Wenn man bedenkt, dass im Gewebe doch verschiedentlich saure Produkte entstehen, welche sich dem Plasma mitteilen, so wäre eigentlich zu erwarten, dass dadurch „zeitweilig“ wenigstens das Blutplasma eine grössere Acidität als die Blutkörperchen besitzen würde. Ferner spricht für unsere Annahme das Resultat des oben bereits erwähnten Versuchs, bei welchem das Schütteln des gleichen Gesamtblutes unzählige Male ausgeführt werden kann, ohne dass weder die Differenz noch die Höhe der H-Ionenkonzentration im Gesamtblut und Plasma sich wesentlich änderte. Wenn in den roten Blutkörperchen eine chemische Verbindung von geringerer Alkaleszenz wäre, so müsste man doch denken, dass die Differenz der H-Ionenkonzentration im Verlauf des Versuchs einmal eine andere werden und ein Ausgleich der Alkaleszenz von Blutkörperchen und Plasma allmählich eintreten würde!

In der vorliegenden Arbeit haben wir nicht die Reaktion des Gesamtblutes, sondern nur diejenige des Blutplasmas oder Serums untersucht, weil wir annahmen, dass die Blutkörperchen schlechte elektrische Leiter sind, und schon deswegen einwandfreie Zahlen der Alkaleszenz des Gesamtblutes überhaupt nicht mittelst der elektro-

metrischen Methode zu erhalten sind. Unserer Meinung nach kommt bei der physiologischen Tätigkeit des Blutes im Körper in erster Linie die Reaktion des Blutplasma und nicht die des Gesamtblutes in Betracht. Auch wird, da das Blutplasma die Gewebe umspült und dabei saure oder alkalische Stoffwechselprodukte aufnimmt und abgibt, bei einer Reaktionsverschiebung des Gesamtblutes das Blutplasma in erster Linie einem Wechsel der Reaktion unterworfen sein. Eine ev. auftretende Reaktionsänderung muss demnach durch eine Untersuchung des Blutplasma am ehesten zu erkennen sein.

Den Vorschlag von Hasselbalch und Lundsgaard¹⁾, die Alkaleszenz aller Blutproben bei einer Kohlensäurespannung zu untersuchen, welche der Alveolarluft des betreffenden Individuums entspricht, um dadurch die wirkliche Alkaleszenz im Inneren des Organismus zu ermitteln, haben wir deswegen nicht ausgeführt, weil der Partialdruck der Kohlensäure in der Alveolarluft bei den verschiedenen Erkrankungen ganz enorme Schwankungen zeigt und ausserdem bei vielen Kranken nicht exakt bestimmt werden kann (s. o.). Unserer Meinung nach werden wir einen viel geringeren Fehler bei der Bestimmung der Alkaleszenz des Blutes begehen, wenn wir den Partialdruck der Kohlensäure ganz vernachlässigen, als wenn wir die H-Ionenkonzentration im Serum von Kranken, wie es Hasselbalch und Lundsgaard bei normalen Individuen getan haben, bei einem Kohlensäurepartialdruck von 40 mm Hg. gemessen hätten.

Auch möchten wir hier nochmals hervorheben, dass wir bei der Anstellung der elektrometrischen Messung nicht mehr und nicht länger H durch das Serum durchleiteten, als absolut notwendig war (bei allen unseren Untersuchungen 5 Sekunden lang s. p. 631). Liessen wir dagegen längere Zeit H durch das Serum hindurchströmen, so wurde es alkalischer, — offenbar weil CO₂ mit dem H aus dem Serum mitgerissen wurde.

Folgende Versuche vermögen dies zu illustrieren:

Die elektrometrische Messung eines Blutserums ergab bei 5 Sekunden langem Durchleiten von H:

$$\begin{aligned} \text{CH} &= 0,273 \times 10^{-7} \\ \text{COH} &= 9,38 \times 10^{-7} \end{aligned}$$

Die elektrometrische Messung desselben Serums ergab bei 12 Minuten langem Durchleiten von H:

$$\begin{aligned} \text{CH} &= 0,0768 \times 10^{-7} \\ \text{COH} &= 33,33 \times 10^{-7} \end{aligned}$$

1) Biochem. Zeitschr. 38 (1912) und 41 (1912).

Nun wäre es das einfachste gewesen, bei unseren Alkaleszenzbestimmungen den H überhaupt nicht durch das zu untersuchende Serum, sondern nur über dasselbe zu leiten, um dadurch die über dem Serum befindliche Luft zu verdrängen. Da das letztere Verfahren jedoch technisch schwierig auszuführen war, so haben wir davon Abstand genommen, nachdem wir uns durch zahlreiche Versuche davon überzeugt hatten, daß bei 5 Sekunden langem Durchleiten von H dieselben Alkaleszenzwerte wie bei Darüberleiten des H gefunden werden.

Es seien hier noch die Resultate eines solchen Versuches mitgeteilt, bei welchem wir die Alkaleszenzwerte eines Serums sowohl bei Durch- wie Darüberleiten des H, ferner auch diejenigen bei Durchleiten eines Mischgases von $H + CO_2$ bestimmten, wobei der Partialdruck der $CO_2 = 41$ mm Hg betrug, also ungefähr so groß wie in der Lungenalveolarluft eines normalen Menschen war:

Die elektrometrische Messung des Serums ergab bei Darüberleiten des H über das Serum:

$$CH = 0,2114 \times 10^{-7}$$

$$COH = 12,111 \times 10^{-7}$$

Die elektrometrische Messung desselben Serums ergab bei 5 Sekunden langem Durchleiten von H durch das Serum:

$$CH = 0,187 \times 10^{-7}$$

$$COH = 13,69 \times 10^{-7}$$

Die elektrometrische Messung des gleichen Serums ergab bei $\frac{1}{2}$ stündigem Durchleiten eines Mischgases von $H + CO_2$ (Partialdruck der $CO_2 = 41$ mm Hg):

$$CH = 0,283 \times 10^{-7}$$

$$COH = 9,05 \times 10^{-7}$$

Die elektrometrische Messung desselben Serums ergab bei $\frac{3}{4}$ stündigem Durchleiten desselben Mischgases:

$$CH = 0,282 \times 10^{-7}$$

$$COH = 9,06 \times 10^{-7}$$

Offenbar war bei diesem Versuche der CO_2 Partialdruck der Lungenalveolarluft etwas geringer als 41 mm Hg, da die Alkaleszenz des Blutserums durch das Durchleiten des Mischgases um eine Kleinigkeit niedriger wurde. Wäre der Partialdruck der Lungenalveolarluft gleich 41 mm Hg gewesen, so wäre die Alkaleszenz durch das Durchleiten des Mischgases nicht verändert worden.

Datum der Blutentnahme	Name, Geschlecht	Alter	EMK in Volt bei 37° C	CH
22. I. 1912	W. M., männl.,	28	0,295	$0,18 \times 10^{-7}$
19. II. 1912	derselbe	„	0,292	$0,20 \times 10^{-7}$
7. IX. 1911	M. F., männl.	22	0,282	$0,27 \times 10^{-7}$
9. IX. 1911	R. Th., „	52	0,270	$0,44 \times 10^{-7}$
1. III. 1912	Hund Nr. 1		0,286	$0,24 \times 10^{-7}$
4. III. 1912	Hund Nr. 2		0,280	$0,30 \times 10^{-7}$
8. III. 1912	Hund Nr. 3		0,261	$0,62 \times 10^{-7}$
7. IV. 1912	Leipziger Leitungswasser		0,259	$0,61 \times 10^{-7}$

Aus dem bis jetzt angeführten dürfte ersichtlich sein, dass alle Methoden, welche den absoluten Grad der Alkaleszenz des Gesamtblutes zu bestimmen suchen, mit mehr oder weniger grossen Fehlern behaftet sind. Darüber kann jedoch kein Zweifel sein, dass die elektrometrische Methode, wenn auch die absoluten Werte der Ionenalkaleszenz noch einer kleinen Korrektur bedürfen, alle Schwankungen der Alkaleszenz des Blutes einwandfrei und absolut zuverlässig angibt. Dies zeigt bis jetzt aber keine andere der bestehenden Methoden an.

Die zur Zeit am meisten gebräuchliche Methode, die CO_2 -Bestimmung des Blutes, kann, wie schon erwähnt, einen Maßstab für die Gesamtalkaleszenz nicht abgeben. Wenn man verschiedentlich auch sieht, dass zugleich mit Zunahme der H-Ionenkonzentration des Blutes der Gehalt an CO_2 abnimmt, so ist dies aber nicht immer der Fall. Es wird in Folgendem öfter gezeigt werden, dass eine Abnahme des CO_2 -Gehalts des Blutes vorhanden sein, während der Gehalt an H-Ionen gleichgeblieben, ja sogar deutlich vermindert sein kann. Nach dem oben Ausgeführten kann etwas Derartiges möglich sein, und wird von uns in folgendem direkt bewiesen.

Wir glauben ferner, dass die von uns gefundenen Alkaleszenzwerte des Blutes auch deswegen von grossem Werte sind, weil sie mit ein und derselben Methode von einem Untersucher gefunden worden sind und schon allein aus diesem Grunde anstandslos miteinander verglichen werden können. Verschiedene in der Literatur veröffentlichte Zahlen der H-Ionenkonzentration lassen sich dagegen mit den unsrigen und untereinander nicht immer vergleichen, da sie z. T. mit verschiedenen Methoden und meist nicht bei Körpertemperatur, sondern

belle 3.

$\text{COH} = \frac{2,56 \times 10^{-14}}{\text{CH}}$	CH mittels der Indikatorenmethode	Gesamtalkal. in mg NaOH	Bemerkungen
$14,1 \times 10^{-7}$	$0,50 \times 10^{-7}$	120	Normaler Mensch. Normaler Rekonvaleszent.
13×10^{-7}	$0,50 \times 10^{-7}$	136	
$9,85 \times 10^{-7}$	$0,22 \times 10^{-7}$	120	
$5,82 \times 10^{-7}$	$0,50 \times 10^{-7}$	136	
$10,47 \times 10^{-7}$	$0,50 \times 10^{-7}$	104	
$8,37 \times 10^{-7}$	$0,50 \times 10^{-7}$	120	
$4,13 \times 10^{-7}$	—	112	
$3,82 \times 10^{-7}$	—	—	

bei 18° bestimmt worden sind. Wir sind aber der Meinung, dass die bei Körpertemperatur gefundenen H- resp. OH-Ionenwerte den natürlichen Verhältnissen mehr als die anderen entsprechen.

In der Tabelle 3 möchte ich zuerst einige Resultate unserer Untersuchungen an gesunden Menschen und Tieren anführen.

Aus unseren Untersuchungen an normalen menschlichen Seris ergibt sich, dass die H-Ionenkonzentration um etwa $0,27 \times 10^{-7}$ (in Gramm-Äquivalenten pro Liter ausgedrückt) schwankt, was einer OH-Konzentration von etwa $9,5 \times 10^{-7}$ entsprechen würde. Für Hundeblutserum würden die Mittelwerte für die H-Konzentration $0,38 \times 10^{-7}$ und die für die OH-Konzentration $6,71 \times 10^{-7}$ betragen. Es ist demnach, da die Werte für die OH-Ionen grösser als die für die H-Ionen sind, die Reaktion des normalen Blutserums als leicht alkalisch zu bezeichnen.

Bei normalen Menschen fanden wir nun Schwankungen dieser Alkaleszenz, und zwar lagen sie für die OH-Ionen ungefähr zwischen den absoluten Werten 5—15. Dabei haben wir stets, wo nicht anders bemerkt, das Blutserum in nüchternem Zustande aus der Vena mediana eines Armes entnommen, und nur nach gewissen Prozeduren und unter pathologischen Verhältnissen konnten wir andere als die soeben genannten Alkaleszenzwerte konstatieren.

Um eine Vorstellung von der Grösse der H-Ionenkonzentration des Serums zu bekommen, haben wir die H-Ionenkonzentration des Leipziger Leitungswassers bestimmt, welche $0,61 \times 10^{-7}$ beträgt. Es wäre demnach das Leitungswasser ebenfalls als leicht alkalisch, das Blutserum aber als etwas mehr alkalisch als das Leitungswasser zu bezeichnen. Die von uns ermittelten Alkaleszenzwerte des Blutes stimmen recht

gut mit den von M. Pfaundler¹⁾ publizierten Zahlen überein. Die von uns mittels der titrimetrischen Methode erzielten Werte für die Gesamtalkaleszenz sind etwas niedriger als die von v. Limbeck²⁾. Aller Wahrscheinlichkeit nach beruht dies darauf, dass wir nicht wie der betreffende Autor Lackmoidpapier, sondern neutrales Lackmuspapier als Indikator verwandten (s. auch L. Caro³⁾).

Die Blutalkaleszenz im Hunger und nach Aufnahme
verschiedener Nahrung.

Tabelle 4.

	COH des Blutserums	CH des Blutserums	Bemerkungen
Normaler Mensch	$14,066 \times 10^{-7}$	$0,182 \times 10^{-7}$	im nücht. Zustande entnommen.
Derselbe	$9,746 \times 10^{-7}$	$0,263 \times 10^{-7}$	4 Std. nach Einnahme von 300 g rohen geschabten Fleisches.
Derselbe	$12,979 \times 10^{-7}$	$0,196 \times 10^{-7}$	im nüchternen Zustande.
„	$10,12 \times 10^{-7}$	$0,253 \times 10^{-7}$	4 Std. nach Einnahme von 37 g Roborat.
Hund	$8,366 \times 10^{-7}$	$0,306 \times 10^{-7}$	im nüchternen Zustande.
Derselbe	$7,00 \times 10^{-7}$	$0,366 \times 10^{-7}$	nach Einnahme v. 60 g Roborat.
Kaninchen	$4,266 \times 10^{-7}$	$0,600 \times 10^{-7}$	nach 2 wochenlang. ausschliess- lichen Grünfütter — nücht.
Dasselbe	$6,737 \times 10^{-7}$	$0,380 \times 10^{-7}$	nach 2 wochenlang. ausschliessl. Haferfütter — nüchtern —.
Pat. B., 25 J. alt,	$9,143 \times 10^{-7}$	$0,280 \times 10^{-7}$	nüchtern.
Diabetes mellitus	$9,143 \times 10^{-7}$	$0,280 \times 10^{-7}$	4 Std. nach Einnahme von 200 g rohen geschabten Fleisches.
levis			
Dieselbe Patient.	$10,157 \times 10^{-7}$	$0,254 \times 10^{-7}$	nüchtern.
„	$9,660 \times 10^{-7}$	$0,265 \times 10^{-7}$	4 Std. nach Einnahme von 40 g Roborat.
Pat. Schm.,	$10,622 \times 10^{-7}$	$0,241 \times 10^{-7}$	nücht., nach gewöhl. gemischt.
24 J. alt,			Kost an den vorhergeh. Tagen.
Diabetes mellitus	$7,805 \times 10^{-7}$	$0,328 \times 10^{-7}$	nücht., nach 2 tåg. Fleischkost (ohne Kohlehydrate).
gravis	$10,622 \times 10^{-7}$	$0,2407 \times 10^{-7}$	nüchtern, nach 2 tåg. Gemüse- kost.

Aus der Tabelle 4 folgt, dass die Alkaleszenz des Blutserums bei manchen Menschen und Tieren 4 Stunden nach Einnahme von Eiweiss etwas geringer ist, bei anderen aber nach wie vor gleich bleibt. Ein deutlicher Unterschied zwischen der Wirkung von pflanzlichem und vegetabilischem Eiweiss auf die Blutalkaleszenz ist nicht zu

1) Archiv f. Kinderheilk. Bd. 41, S. 161. 1905.

2) v. Limbeck, Grundriss einer klinischen Pathologie des Blutes. 1892. S. 53.

3) Zeitschr. f. chem. Medizin. Bd. 30, S. 339. 1896.

konstatieren. Ausserdem zeigt der Versuch bei dem schweren Diabetiker Sch., dass bei einer gemischten und bei einer Gemüsekost die Alkaleszenz des Blutserums etwas grösser als bei einer reichlichen Fleischkost ist. Dass bei Kaninchen nach ausschliesslichem Grünfutter die Alkaleszenz so niedrig gefunden wurde, beruht offenbar darauf, dass das Tier während der fraglichen Zeit viel eigene Körpersubstanz einschmolz, da es sehr abnahm und an Durchfällen litt.

Da nun anzunehmen war, dass bei der Verdauung des Eiweisses durch die im Magen erfolgte Sekretion von Salzsäure die H-Ionen im Blute ab- und dafür die OH-Ionen zur Zeit der Magenverdauung zunehmen würden, also kürzere Zeit nach der Fleischezufuhr ein entgegengesetztes Verhalten wie in der Tabelle 4 ermittelte a priori eigentlich zu erwarten war, so wurde in weiteren Versuchen an zwei Hunden das Verhalten der Alkaleszenz des Blutserums auch in den ersten Stunden nach Aufnahme von Fleisch untersucht.

Tabelle 5.

	Zeit der Blutentnahme	CH des Blutserums	COH des Blutserums	Bemerkungen
Hund 1	8 Uhr 57 Min.	$0,1722 \times 10^{-7}$	$14,8 \times 10^{-7}$	nüchtern seit $\frac{3}{4}$ Tag. Bekommt 9 Uhr 400 g geschabtes fettfreies Rindfleisch.
	9 „ 23 „	$0,1641 \times 10^{-7}$	$15,6 \times 10^{-7}$	
	9 „ 45 „	$0,1338 \times 10^{-7}$	$19,1 \times 10^{-7}$	
	10 „ 15 „	$0,1611 \times 10^{-7}$	$15,9 \times 10^{-7}$	
	11 „ 5 „	$0,1781 \times 10^{-7}$	$14,3 \times 10^{-7}$	
	12 „	$0,2192 \times 10^{-7}$	$11,6 \times 10^{-7}$	
Hund 2	8 „ 46 „	$0,2108 \times 10^{-7}$	$12,1 \times 10^{-7}$	nüchtern seit $1\frac{1}{2}$ Ta- gen. Bekommt 9 Uhr 4 Min. 400 g geschabt, fettfreies Rindfleisch.
	9 „ 26 „	$0,1973 \times 10^{-7}$	$12,9 \times 10^{-7}$	
	9 „ 47 „	$0,1728 \times 10^{-7}$	$14,8 \times 10^{-7}$	
	10 „ 18 „	$0,2307 \times 10^{-7}$	$11,1 \times 10^{-7}$	
	11 „ 10 „	$0,2686 \times 10^{-7}$	$9,5 \times 10^{-7}$	
	12 „ 10 „	$0,3419 \times 10^{-7}$	$7,5 \times 10^{-7}$	

Tabelle 5 zeigt, dass in den ersten 2 Stunden nach einer grösseren Fleischaufnahme eine Erhöhung der Alkaleszenz des Blutes eintritt. Ausserdem geht aus der Tabelle ebenso wie aus der Tabelle 3 hervor, dass in späteren Stunden nach der Fleischaufnahme die Alkaleszenz wieder abnimmt. Es ist hiernach wohl mit grosser Wahrscheinlichkeit anzunehmen, dass die ursprüngliche Alkaleszenzvermehrung nach Eiweisszufuhr ihre Ursache in der Salzsäuresekretion in den Magen hat, während die nach mehreren Stunden wieder ein-

tretende Alkaleszenzverminderung sowohl durch die Resorption der vorher in den Magen sezernierten Salzsäure als auch durch eine Resorption der sauren Spaltungsprodukte des Fleisches selbst hervorgerufen wird.

Die Blutalkaleszenz in der Gravidität.

Porges, Leimdörfer und Markovici¹⁾ fanden bei Graviden eine herabgesetzte Kohlensäurespannung im Blute und sie nahmen deswegen eine verminderte Alkaleszenz des Blutes an und stellten sich vor, dass dieselbe mit dem Auftreten von Oxyproteinsäuren im Blute in Verbindung stünde. Farkas und Scipiades²⁾ dagegen fanden bei Schwangeren mittelst der elektrometrischen Methode keine pathologischen Werte für die Blutalkaleszenz, während Blumreich³⁾ wieder eine erhöhte Alkaleszenz des Blutes nach Löwys Methode bei normaler Schwangerschaft feststellte. Die von uns erhaltenen Alkaleszenzwerte des Blutserums von Schwangeren (s. Tabelle 6) fallen völlig in das Bereich des Normalen.

Tabelle 6.

Patient, Alter	Monat der Gravidität	CH des Blutserums	COH des Blutserums	Bemerkungen
O., 26 Jahre, weibl.	7	$0,3509 \times 10^{-7}$	$7,29 \times 10^{-7}$	geringe Schwangerschaftsbeschwerden.
J., 17 „ „	8	$0,3817 \times 10^{-7}$	$6,7 \times 10^{-7}$	
U., 27 „ „	6	$0,2610 \times 10^{-7}$	$9,8 \times 10^{-7}$	

Alle die bis jetzt erwähnten Untersuchungen lassen schon darauf schliessen, dass der menschliche wie tierische Organismus den Alkaleszenzgrad des Blutes unter physiologischen Bedingungen zäh festhält. Auch nach längerem Hungern konnten wir in unseren früheren Untersuchungen (l. c.) nur sehr geringe oder gar keine Schwankungen der Blutalkaleszenz feststellen.

Wir haben damals bereits zu eruieren gesucht, was für Faktoren bei dem Zustandekommen eines so gleichmässigen Alkaleszenzgrades im Spiele seien und haben in diesen Versuchen gesehen, dass nach Exstirpation der Nieren die Alkaleszenz des Blutserums keine besonderen Schwankungen aufweist. Und da auf anderem Wege (Lunge, Darm) eine Ausscheidung von eventuell im Körper entstandenen Säuren oder

1) Zeitschr. f. klin. Medizin. Bd. 73, S. 393. 1911.

2) Pflügers Archiv. Bd. 98, S. 577. 1903.

3) Archiv f. Gynäkologie. Bd. 59, H. 3.

stark alkalischen Verbrennungsprodukten bei normalem Stoffwechsel nicht nachgewiesen werden konnte, so sind wir schliesslich zu der Überzeugung gekommen, dass die Hauptregulierungsvorrichtungen der Blutalkaleszenz bei gesunden Menschen und Tieren in der Beschaffenheit des Blutes selbst gelegen sind. Schon *in vitro* widersetzt sich das Blut einer Reaktionsänderung stark, da es eine Mischung von schwachen Säuren (C_2CO_3 , H_3PO_4 , Eiweisskörper) und schwachen Basen (NH_3 , Eiweisskörper usw.), neutralen, basischen, sauren Salzen darstellt, welche letztere durch Umlagerung ihrer einzelnen Moleküle bei Auftreten von Säuren oder Basen ihre Reaktion nicht oder nur wenig ändern. Vor allen Dingen können aber, wie schon erwähnt, die Eiweisskörper grosse Mengen von Säuren oder Basen ohne besondere Reaktionsänderung in sich aufnehmen und dienen somit als „Puffer“ (Höber) gegen Reaktionsänderungen. Je mehr schwache Säuren und Basen demnach im Blute vorhanden sind, um so besser wird auch die Reaktion des Blutes festgelegt sein.

Die Reaktion des Blutes nach Zufuhr von Säure.

Da verschiedentlich in der Literatur die Vermutung ausgesprochen und auch die Behauptung aufgestellt worden ist, dass verschiedene Krankheitsprozesse durch im Blute anwesende Säuren bedingt seien, so war es nun von grossem Interesse, zuerst einmal auf experimentelle Weise zu eruieren, ob denn bei künstlicher Zuführung von Säuren eine Verminderung des Alkaleszenzgrades eintritt und bei welchem Grade der Alkaleszenzverminderung Krankheitssymptome auftreten. Bekanntlich hat Walter¹⁾ gezeigt, dass bei Zufuhr von Salzsäure *per os* bei Kaninchen der Kohlensäuregehalt des Blutes bedeutend abnimmt, während bei einem Hundeversuch eine derartige Abnahme des Kohlensäuregehalts nicht zu konstatieren war. Walter glaubte deshalb annehmen zu müssen, dass eine Alkalienentziehung seitens der Säure beim Hunde nicht annähernd in dem Maße zustande kommt, wie das beim Kaninchen der Fall ist.

Merkwürdig ist nun, dass Walter aus diesem einzigen Hundeversuch schloss, dass der Hund im Vergleich zu dem Kaninchen eine gewisse Immunität gegen die Säurewirkung besitzt. Denn bei seinen weiteren Versuchen an Hunden, welchen er ebenfalls Salzsäure *per os* gab, hat er nicht die Alkaleszenz des Blutes, sondern nur den Ammoniakstickstoff im Urin bestimmt; aus einer Erhöhung des letzteren allein lässt sich aber, wie oben bereits ausgeführt, niemals mit Sicherheit auf den

1) Archiv f. experimentelle Pathol. u. Pharmak. Bd. 7, S. 148. 1877.

Grad einer Säurevergiftung schliessen, sondern es sind hier noch andere Erklärungsmöglichkeiten gegeben.

Walter hat angenommen, dass ein prinzipieller Unterschied bei Säurevergiftung zwischen Fleisch- und Pflanzenfresser besteht, insofern beim Fleischfresser das durch die Zersetzung des Eiweiss entstandene Ammoniak durch die Säurezufuhr der Harnstoffsynthese entzogen wird, wodurch eine Neutralisation der Säure entsteht. Beim Pflanzenfresser jedoch, der nur eine geringe Menge Eiweiss zersetzt, soll eine derartige Neutralisation der Säure nur in ganz geringem Grade möglich sein; es werden deswegen bei diesen Tieren durch die Säuren die fixen Alkalien des Körpers angegriffen und dadurch der Körper sehr bald so geschädigt, dass der Tod erfolgt.

Verschiedene Forscher¹⁾ haben alsdann gezeigt, dass, wenn man den pflanzenfressenden Tieren reichlich Eiweiss gibt, sie ebenfalls grössere resp. genau so grosse Dosen von Säuren wie die Fleischfresser vertragen. Ja, A. Szili²⁾ konnte sogar nachweisen, dass die Hunde bei intravenöser Zufuhr von Salzsäure dieselbe schlechter als die Kaninchen vertrugen und früher eingingen.

Unsere eigenen Versuche haben wir an Hunden und Kaninchen bei nüchternem Magen und nach Fütterung mit Fleisch ausgeführt. Die Salzsäure wurde per os und teils intravenös gegeben.

Versuch I: Hundeversuche mit HCl-Gaben per os.

Versuch Ia. Gesunder Hund von 9250 g Körpergewicht.

Blutserum nach 2 tägl. Hungern:

$$\text{CH} = 0,386 \times 10^{-7}; \text{COH} = 6,65 \times 10^{-7}.$$

Der Hund bekommt nach der Blutentnahme 5 Tage lang 3,5—8 g HCl (= 0,62 g HCl pro kg Körpergewicht) täglich teils als $\frac{n}{4}$, teils $\frac{n}{8}$ HCl und bleibt während dieser Zeit vollständig nüchtern. Von der zweiten Gabe an bricht der Hund einen Teil wieder aus, zuletzt fast die ganze Menge. Als das Tier dann entkräftet ist und nur noch schlecht stehen kann, die Atmung mühsam vonstatten geht, wird die Blutentnahme gemacht. Die elektrometrische Messung des Blutes ergibt

$$\text{CH} = 0,898 \times 10^{-7}, \text{COH} = 2,852 \times 10^{-7}.$$

Hierauf bekommt das Tier Futter, es erholt sich wieder. Die elektrometrische Messung einer 14 Tage später entnommenen Blutprobe ergibt

$$\text{CH} = 0,137 \times 10^{-7}, \text{COH} = 20,11 \times 10^{-7}.$$

1) s. Eppinger und Tedesco, Zur Lehre von der Säurevergiftung. Biochem. Zeitschr. 16, S. 207. 1909.

2) Pflügers Archiv. Bd. 130, S. 134. 1909.

Versuch Ib.

Nach 2 tägigem Hungern bekommt ein Hund von 18 000 g Körpergewicht innerhalb von 24 Stunden $3600 \text{ ccm } \frac{n}{8} \text{ HCl}$ in den Magen eingeführt (= 0,9 g HCl pro Kilo Tier). Diese Portion wird in 6 Teilen à $600 \frac{n}{8} \text{ HCl}$ gegeben. Nach der 3. Portion bricht der Hund, die später gegebenen Portionen werden völlig erbrochen.

Versuch Ic.

Ein Hund von 7500 g Körpergewicht bekommt vor und während des Versuches so viel Fleisch, als erfressen kann. Die innerhalb von 24 Stunden per os eingeführte Säuremenge beträgt $750 \text{ ccm } \frac{n}{4} \text{ HCl}$ (d. i. 0,9 g HCl pro Kilo Körpergewicht). Vier Portionen dieser Gesamtmenge verbleiben im Magen, nur von der letzten 5. Portion wird ein Teil wieder erbrochen. Der Hund ist darauf matt, zeigt aber keine typische Säureatmung. Die elektrometrische Messung einer 2 Stunden nach Einführung der letzten Säureportion gemachten Blutprobe ergibt

$$\text{CH} = 0,6898 \times 10^{-7}, \text{COH} = 3,71 \times 10^{-7}.$$

Wir haben noch eine ganze Reihe weiterer Untersuchungen mit Einführung von Salzsäure per os beim Hunde angestellt, konnten dabei jedoch immer wieder sehen, dass bei Einführung der Salzsäure in der oben angegebenen Konzentration in den leeren Magen gewöhnlich schon die ersten Portionen erbrochen wurden. Wurde die Salzsäure aber direkt nach einer Mahlzeit von geschabtem Fleisch gegeben, so erfolgte anfangs kein Erbrechen, während bei Zufuhr der letzten Dosen auch hier Erbrechen stattfand. Ein derartiges Versuchsergebnis ist auch weiter nicht verwunderlich, da ja durch das im Magen anwesende Fleisch die eingeführte Säure bis zu einem gewissen Grade neutralisiert wird und deswegen einen Teil ihrer Säurewirkung verliert.

In einer weiteren Versuchsreihe wollten wir nun sehen, wie der Hund auf eine Salzsäurezufuhr in den leeren Magen reagiert, indem wir das Erbrechen dadurch hinderten, dass wir den Ösophagus direkt nach der Salzsäureeinfuhr mit einer Schlinge unterbanden. Wir gingen dabei so vor, dass wir von einem Schnitt am Halse aus eine Schlinge um den Ösophagus legten, darauf mit einer Schlundsonde die Säure in den Magen einführten und nach Entfernung der Schlundsonde die Schlinge sofort fest anzogen und zuknüpften.

Versuch II: Hundeversuche mit HCl-Gaben per os und nachfolgender Ösophagusunterbindung.

Versuch IIa.

Die elektrometrische Messung des Blutes von einem 13650 g schweren Hunde beträgt nach 2 tägigem Hungern

$$\text{CH} = 0,263 \times 10^{-7}, \text{COH} = 9,734 \times 10^{-7}.$$

Es werden dem Tiere 13,5 g HCl (= 0,98 g HCl pro kg Körpergewicht) in einem Liter Wasser mit der Schlundsonde in den Magen eingeführt, darauf der Ösophagus unterbunden und die Wunde genäht. Durch die Unterbindung wird ein starker Brechreiz ausgelöst, welcher während der ganzen nächsten Zeit, in welcher der Zustand des Hundes sich auffallend verschlechterte, bestand. Das 10 Stunden nach der Säurezufuhr entnommene Blut ergibt für

$$\text{CH} = 1,204 \times 10^{-7}, \text{COH} = 2,134 \times 10^{-7}.$$

Die Sektion des bald nach der Blutentnahme gestorbenen Hundes ergibt eine Verätzung des Ösophagus unterhalb der Unterbindungsstelle und ausserdem starke Magen- und Darmblutungen.

Versuch IIb.

Nach 2 tägigem Hungern bekommt ein Hund von 10200 g Körpergewicht 570 ccm $\frac{n}{4}$ HCl (= 0,45 g HCl pro kg Körpergewicht) mit der Schlundsonde in den Magen, worauf der Ösophagus sofort unterbunden wird. 6 Stunden später entleert das Tier aus dem Anus ca. 350 ccm einer schwarzen, fast keine Kotpartikelchen enthaltenden Flüssigkeit, in welcher Salzsäure nachgewiesen wird. Am Morgen des nächsten Tages wird das Tier tot gefunden und die Sektion ergibt starke Magen- und Darmblutungen, eine Verätzung des Ösophagus und eine Perforation des Ösophagus in die Pleurahöhle unterhalb der Unterbindungsstelle.

Versuch IIc.

Nach 2 tägigem Hungern werden einem Hund von 15000 g Körpergewicht 500 ccm $\frac{n}{8}$ HCl in den Magen gebracht und der Ösophagus unterbunden. 3 Stunden darauf entleert das Tier 150 ccm einer schwarzen blutigen Flüssigkeit aus dem Darm, welche Salzsäure enthält. Die 8 Stunden nach der Säurezufuhr gemachte Blutentnahme ergibt:

$$\text{CH} = 0,41 \times 10^{-7} \text{ und } \text{COH} = 6,24 \times 10^{-7}.$$

Der Tod dieses Tieres erfolgt etwa 18 Stunden nach der Säurezufuhr und die Sektion zeigt dasselbe Ergebnis wie bei den vorhergehenden Hunden.

Aus diesen Versuchen ist ersichtlich, dass Fleischfresser eine Säurezufuhr per os gar nicht so leicht vertragen als wie nach den Versuchen von Walter u. a. angenommen worden

ist. War der Magen der Tiere leer, so wurden regelmässig durch eine verhältnismässig geringere Menge Salzsäure in schwächerer Konzentration Blutungen in dem Magen- und Darmtraktus ausgelöst, als dies bei Hunden, bei welchen die Säure durch das im Magen befindliche Fleisch abgestumpft wurde, der Fall war.

Bei dem folgenden Versuch III wurde die Salzsäure drei Hunden intravenös einverleibt.

Versuch III: Hunderversuche mit intravenöser HCl-Zufuhr.

Versuch IIIa.

Einem Hund von 18000 g Körpergewicht werden innerhalb von 20 Minuten $750 \text{ cm}^3 \frac{n}{8} \text{ HCl}$ ($= 0,17 \text{ g HCl pro kg Körpergewicht}$) in 0,85% körperwarmer NaCl-Lösung in die Vena femoralis einlaufen gelassen. 12 Minuten nach Beginn der Infusion wird die Atmung schwer und langsam und, da weitere 8 Minuten später kein Puls bei dem Tier mehr fühlbar ist, wird die Injektion unterbrochen und sofort die Blutentnahme gemacht. Die elektrometrische Messung dieses Blutes ergibt:

$$\text{CH} = 0,985 \times 10^{-7}; \text{COH} = 2,59 \times 10^{-7}.$$

Das Tier ist direkt nach der Blutentnahme so matt, dass es nicht mehr stehen kann, erholt sich aber langsam wieder, nach ca. 2 Stunden lässt es ca. 100 cm blutig flüssigen Stuhl von sich gehen. 6 Stunden nach der Injektion wird eine weitere Blutentnahme gemacht. Dieselbe ergibt

$$\text{CH} = 0,64 \times 10^{-7}; \text{COH} = 4,0 \times 10^{-7}.$$

Der Zustand des Tieres wird immer schlechter und nach weiteren 2 Stunden tritt der Exitus ein.

Versuch IIIb.

Ein Hund von 9700 g Körpergewicht bekommt innerhalb $1\frac{3}{4}$ Stunden $1050 \text{ cm}^3 \frac{n}{8} \text{ HCl}$ ($= 0,49 \text{ g HCl pro kg Körpergewicht}$) in 0,85proz. NaCl-Lösung körperwarm in die Vena femoralis. Die Atmung wird dabei dyspnoisch, der Puls sehr schwach. Das in diesem Zustand dem Tiere entnommene Blut ergibt:

$$\text{CH} = 0,69 \times 10^{-7} \text{ und für COH} = 3,71 \times 10^{-7}.$$

12 Stunden später findet eine zweite Blutentnahme statt, nachdem der Hund mittlerweile gefressen und sich erholt hatte. Bei der elektrometrischen Messung dieses Blutes wurden gefunden:

$$\text{CH} = 0,235 \times 10^{-7}; \text{COH} = 10,8 \times 10^{-7}.$$

Versuch IIIc.

Die elektrometrische Messung des Blutes eines Hundes von 7500 g Körpergewicht ergibt nach 2 tägigem Hungern

$$\text{CH} = 0,294 \times 10^{-7}; \text{COH} = 8,7 \times 10^{-7}.$$

Dem Tiere werden innerhalb 55 Minuten 800 ccm $\frac{n}{8}$ HCl (= 0,485 g HCl pro kg Körpergewicht) in 0,85 proz. NaCl-Lösung körperwarm in die Vena femoralis gebracht, bis Dyspnoe eintritt und der Puls kaum noch fühlbar ist. Die elektrometrische Messung des in diesem Zustande entnommenen Blutes ergibt:

$$\text{CH} = 0,106 \times 10^{-7}; \text{COH} = 2,42 \times 10^{-7}.$$

Aus dem angeführten Versuche folgt, dass bei langsamer intravenöser Injektion der Salzsäure die Tiere höhere Dosen vertragen, als wenn die Salzsäure rasch einverleibt wird. Auch scheint es, was die Höhe der Dosis bei der intravenösen Salzsäureinjektion anlangt, welche die Tiere vertragen, ziemlich einerlei zu sein, ob die Tiere gehungert haben oder nicht. Sehr bald nach der Infusion wird die Reaktion des Blutes wieder normal, ja sie kann sogar wie bei dem Hund Ia in einigen Tagen abnorm stark alkalisch werden.

Zum Vergleich mit den Hundeversuchen haben wir auch einige an Kaninchen angestellt. Da es unmöglich war, bei den Kaninchen zweimal grössere Mengen des Blutes zu entziehen, so haben wir zuerst bei normalen Tieren den Grad der Alkaleszenz bestimmt.

Versuch IV: Normale Kaninchenversuche.

Versuch IVa.

Die elektrometrische Messung des Blutes von 3 normalen Kaninchen ergibt:

$$\text{Kaninchen I: CH} = 0,167 \times 10^{-7}; \text{COH} = 15,33 \times 10^{-7}$$

$$,, \quad \text{II: CH} = 0,203 \times 10^{-7}; \text{COH} = 12,61 \times 10^{-7}$$

$$,, \quad \text{III: CH} = 0,168 \times 10^{-7}; \text{COH} = 15,24 \times 10^{-7}$$

Die elektrometrische Messung des Blutes von 2 Kanichen, die 2 Tage lang gehungert haben, ergab

$$\text{für Kaninchen I: CH} = 0,293 \times 10^{-7}; \text{COH} = 8,737 \times 10^{-7}$$

$$,, \quad \text{II: CH} = 0,273 \times 10^{-7}; \text{COH} = 9,378 \times 10^{-7}$$

Man sieht aus diesen Versuchen, dass die Alkaleszenz des Kaninchenblutes nur wenig schwankt und im Hungerstadium etwas niedriger ist.

Bei dem folgenden Versuche haben wir Kaninchen die Salzsäure per os mit der Schlundsonde zugeführt und darauf die Alkaleszenz des Blutes bestimmt.

Versuch V: Kaninchenversuche mit HCl-Gaben per os.

Versuch Va.

Ein Kaninchen von 2800 g Körpergewicht, welches 2 Tage lang gehungert hat, bekommt innerhalb von 24 Stunden 2,25 HCl (d. i. weniger als 0,9 g, genau 0,8 g HCl pro Kilo Körpergewicht) in 4 Portionen als $\frac{n}{8}$ HCl mit der Schlundsonde in den Magen. Die elektrometrische Messung des 2 Stunden nach der letzten Salzsäureportion entnommenen Blutes ergibt:

$$\text{CH} = 0,617 \times 10^{-7}; \text{COH} = 4,15 \times 10^{-7}.$$

Das Tier erholt sich bald und bleibt am Leben.

Versuch Vb.

Ein Kaninchen von 2045 g Körpergewicht bekommt nach 2 tägigem Hungern innerhalb 24 Stunden 2,2 g HCl (d. i. mehr als 0,9 g, genau 1,0 g HCl pro Kilo Körpergewicht) in 4 Portionen als $\frac{n}{8}$ HCl mit der Schlundsonde zugeführt. Sofort nach der Verabreichung der letzten Portion wird die Blutentnahme gemacht. Die elektrometrische Messung derselben ergibt:

$$\text{CH} = 0,8 \times 10^{-7}; \text{COH} = 3,2 \times 10^{-7}.$$

Das Tier stirbt sofort nach der Blutentnahme.

Versuch Vc.

Ein Kaninchen von 3000 g Körpergewicht bekommt nach 2 tägigem Hungern innerhalb 24 Stunden 2,7 g HCl (0,9 g pro Kilo Körpergewicht) in 3 Portionen als $\frac{n}{8}$ HCl mit der Schlundsonde zugeführt. Die elektrometrische Messung des 2 Stunden nach der letzten Portion entnommenen Blutes ergibt

$$\text{CH} = 0,895 \times 10^{-7}; \text{COH} = 2,885 \times 10^{-7}.$$

Bald darauf stirbt das Tier.

Versuch Vd.

Einem Kaninchen von 2100 g Körpergewicht wird nach 2 tägigem Hungern innerhalb 24 Stunden 1,89 g HCl (= 0,9 g HCl pro Kilo Körpergewicht) in 4 Portionen als $\frac{n}{4}$ HCl mit der Schlundsonde infundiert. Die elektrometrische Messung des danach entnommenen Blutes ergibt

$$\text{CH} = 0,595 \times 10^{-7}; \text{COH} = 4,30 \times 10^{-7}.$$

2 Stunden später Exitus.

Versuch Ve.

Einem Kaninchen von 2850 g Körpergewicht werden nach 2 tägigem Hungern

2,57 g HCl (= 0,9 g HCl pro Kilo Körpergewicht) innerhalb 24 Stunden in 4 Portionen als $\frac{n}{4}$ HCl in den Magen gegeben. Die Untersuchung des danach entnommenen Blutes ergibt

$$\text{CH} = 0,69 \times 10^{-7}; \text{COH} = 3,71 \times 10^{-7}.$$

Exitus bald nach der Blutentnahme.

Um zu sehen, ob eine Zufuhr von Eiweiss an den der Salzsäurevergiftung vorausgehenden Tagen von irgendeinem Einfluss auf die Vergiftung resp. die tödliche Dosis der Salzsäure ist, wurden die folgenden Kaninchen 4 Tage lang vor der Salzsäurevergiftung ausschliesslich mit Weizengraupe gefüttert und alsdann mit der Schlundsonde die Salzsäure in den Magen eingeführt.

Versuch VI: Kaninchenversuche mit HCl-Gaben per os nach Weizengraupenfütterung.

Versuch VIa.

Einem Kaninchen von 1750 g Körpergewicht werden auf diese Weise 1,575 g HCl (= 0,9 g HCl pro Kilo Körpergewicht) als $\frac{n}{8}$ HCl innerhalb 24 Stunden in 4 Portionen einverleibt. Die Blutentnahme wird dann ausgeführt, während das Tier sich in der Agone befindet. Die Untersuchung ergibt

$$\text{CH} = 1,95 \times 10^{-7}; \text{COH} = 1,31 \times 10^{-7}.$$

Exitus während der Blutentnahme.

Versuch VIb.

Einem Kaninchen von 1500 g Körpergewicht werden 1,35 g HCl (= 0,9 g HCl pro Kilo Körpergewicht) innerhalb 24 Stunden als $\frac{n}{4}$ in 4 Portionen gegeben. Die elektrometrische Messung des darauf entnommenen Blutes beträgt für

$$\text{CH} = 1,04 \times 10^{-7}; \text{COH} = 2,46 \times 10^{-7}.$$

Der Exitus tritt während der Blutentnahme ein.

Versuch VIc.

Einem Kaninchen von 1450 g Körpergewicht werden 1,3 g HCl (= 0,9 g HCl pro Kilo Körpergewicht) als $\frac{n}{4}$ HCl innerhalb 24 Stunden in 4 Portionen mittels der Schlundsonde in den Magen gegeben. Die elektrometrische Messung des darauf entnommenen Blutes ergibt:

$$\text{CH} = 0,69 \times 10^{-7}; \text{COH} = 3,71 \times 10^{-7}.$$

Bald nach der Blutentnahme erfolgt der Exitus.

In Versuch VII wurde eine $\frac{n}{8}$ HCl Lösung zwei Kaninchen nach zweitägigem Hungern intravenös infundiert.

Versuch VII: Kaninchenversuche mit intravenöser HCl-Zufuhr.

Versuch VIIa.

Ein Kaninchen von 2120 g Körpergewicht bekommt 225 ccm $\frac{n}{8}$ HCl (= 0,483 g HCl pro Kilo Körpergewicht) in 0,85 proz. NaCl-Lösung körperwarm in einem Zeitraum von 55 Minuten in die Vena femoralis injiziert. Nach 21 Minuten wird das Tier unruhig, nach 50 Minuten tritt Dyspnoe und schlechter Puls auf, nach 55 Minuten ist der Puls kaum zu fühlen. Es wird deswegen die Säurezufuhr unterbrochen und Blut sofort zur elektrometrischen Messung entnommen. Die letztere ergibt:

$$\text{CH} = 1,12 \times 10^{-7}; \text{COH} = 2,285 \times 10^{-7}.$$

Nach der Blutentnahme erholt sich das Tier langsam und bleibt am Leben.

Versuch VIIb.

Einem Kaninchen von 3720 g Körpergewicht werden 360 ccm $\frac{n}{8}$ HCl (= 0,44 g HCl pro Kilo Körpergewicht) auf Körpertemperatur erwärmt in 0,85 proz. NaCl-Lösung in die Vena femoralis einlaufen lassen. Nach 10 Minuten wird das Tier unruhig, die Atmung beschleunigt. Nach 62 Minuten ist der Puls kaum fühlbar, weswegen die Säurezufuhr unterbrochen und die Blutentnahme gemacht wird. Die elektrometrische Messung des Blutes ergibt:

$$\text{CH} = 0,552 \times 10^{-7}; \text{COH} = 4,53 \times 10^{-7}.$$

Nach der Blutentnahme erholt sich das Tier wieder.

Aus allen angeführten Untersuchungen ergibt sich also, dass die Alkaleszenz des Blutes nach Säurezufuhr abnorm niedrig wird. Der Grad der Erniedrigung aber bis zu dem Zeitpunkt, wo die ersten Krankheitssymptome (tiefes Atmen, kleiner Puls etc.) auftraten oder wo die Tiere moribund wurden, war bei den einzelnen Tieren etwas verschieden. Ja einmal wurde bei einem Tier, bei welchem allerdings ein Teil des untersuchten Blutes nach Atemstillstand erst entnommen werden konnte, eine saure Blutreaktion ermittelt. Offenbar sind demnach die einzelnen Tiere gegenüber Säurezufuhr in verschiedenem Maße empfindlich, so dass das eine bei einer gewissen Säuremenge im Blute schon heftige Krankheitssymptome äussert, während bei einem anderen dies noch nicht oder nicht in gleichem Maße der Fall ist. Alle diese Untersuchungen sprechen auch wieder dafür, dass nur bei einer alkalischen Reaktion des Blutes ein Leben überhaupt möglich ist.

Ganz besonders ist aber hervorzuheben, dass ein durchschlagender Unterschied in der tödlichen Dosis der Säuregabe zwischen Pflanzen- und Fleischfressern nicht besteht. Auch die Fleischfresser erliegen genau so wie die Pflanzenfresser der Säurewirkung, und es nimmt der Grad der Alkaleszenz des Blutes nach der gleichen Säurezufuhr bei beiden Tierklassen ungefähr in derselben Weise ab.

Wenn die Fleischfresser nun trotzdem manchmal eine erhöhte Resistenz gegenüber der Säurezufuhr per os anscheinend zeigen, so ist unserer Auffassung nach die Ursache hierfür darin zu suchen, dass das im Magen oder Darm befindliche Eiweiss den Säuregrad der Salzsäure abstumpft, wodurch die direkte Säurewirkung verhindert oder gemildert wird. Ist der Magen der Hunde aber leer, so sind sie gegenüber einer Säurezufuhr per os meist sogar noch empfindlicher als wie die Kaninchen, da sie unter diesen Umständen in unseren Versuchen sogar schon kleineren Dosen von Salzsäure erliegen als wie die letzteren. Der Grund hierfür dürfte allerdings nicht in einer Säurewirkung, sondern in einer Verätzung des Magens und des Darms liegen.

Ob im intermediären Stoffwechsel die Fleischfresser im höheren Maße zugeführte Säuren als die Pflanzenfresser zu neutralisieren vermögen, wie vielfach angenommen wird, geht direkt aus unseren Versuchen nicht hervor. Wir konnten aber auch bei intravenöser Zufuhr von Säure in der Säurewirkung keinen deutlichen Unterschied zwischen mit Fleisch gefütterten oder nüchternen Tieren konstatieren, und es hätte doch, wenn die Neutralisation der Säure durch Ammoniak in dem intermediären Stoffwechsel vor sich gehen sollte, die Säurewirkung bei den mit Fleisch gefütterten Tieren geringer sein müssen. Auch fand sich kein Unterschied der Säurewirkung bei intravenöser Zufuhr zwischen nüchternen und mit Weizeneiweiss gefütterten Kaninchen. Alle diese Ergebnisse zeigen mithin deutlich, dass die Neutralisation von per os zugeführter Säure der Hauptsache nach schon im Magen und Darm und nicht im intermediären Stoffwechsel vor sich gehen muss.

Die anders lautenden Resultate Walters sind unserer Meinung nach wahrscheinlich dadurch zu erklären, dass die betreffenden Versuchshunde nicht nüchtern waren, so dass der Säuregehalt im Magen und Darm durch das daselbst vorhandene Eiweiss vermindert wurde; bei den Kaninchen befand sich in den Walterschen Versuchen offenbar weniger eiweisshaltige Nahrung im Verdauungstraktus, infolgedessen erlagen dieselben viel leichter der Säurevergiftung. Wären die Hunde Walters nüchtern gewesen, so hätten sie, wie das bei unseren Versuchen

stets der Fall war, zum wenigsten einen grossen Teil, wenn nicht die ganze Säuremenge erbrechen müssen. Auch ist zu betonen, dass die Tiere Walters sehr geringe oder gar keine Magen- und Darmveränderungen nach Zufuhr der Säure zeigten, während bei unseren Versuchen bei nüchternen Tieren und gleicher Dosis und Säure-Konzentration wie in den Walterschen Versuchen ausgesprochene Verätzungen der Magen-Darmschleimhaut stets vorhanden waren.

Der Grad der Alkaleszenz bei verschiedenen Vergiftungen.

H. Meyer¹⁾ und Fr. Kraus²⁾ hatten gefunden, dass der Kohlensäuregehalt des Blutes bei verschiedenen Giften und besonders bei Blutkörperchen zerstörenden abnorm gering wird, und schlossen daraus auf eine abnorm niedrige Alkaleszenz des Blutes. Fr. Kraus sah als die Ursache dieser Alkaleszenzverminderung die saure Beschaffenheit der Zerfallsprodukte der Blutkörperchen (Lecithin) an, daneben hielt er es nicht für ausgeschlossen, dass auch durch abnorme Spaltungen und Zersetzungen im Gewebe eine Alkaleszenzabnahme eintreten könne.

Es war nun von grossem Interesse zu prüfen, ob auch durch die elektrometrische Methode eine Verringerung der Alkaleszenz des Blutes bei derartigen Vergiftungen sich nachweisen liess, und ich möchte deswegen an dieser Stelle die Ergebnisse von einigen von uns ausgeführten Versuchen an Hunden, welche wir mit Natrium arsenicosum, Sublimat, Toluylendiamin, Natrium oxalatum, Phosphor, Natrium nitrosum und Morphinum vergifteten, anführen.

Versuch I.

Einem Hund im Gewicht von 10800 g wird innerhalb 7 Tagen 0,21 g Natrium arsenicosum in Portionen von à 0,03 g (Lösung 0,3:10) subkutan injiziert. Vor der Injektion ergab die elektrometrische Messung des Blutes:

$$\text{CH} = 0,2788 \times 10^{-7}; \text{COH} = 9,181 \times 10^{-7}.$$

Nach der Injektion:

$$\text{CH} = 0,159 \times 10^{-7}; \text{COH} = 16,10 \times 10^{-7}.$$

Demselben Hund wird innerhalb der nächsten 3 Tage weiterhin 0,12 Natrium arsenicosum in 3 Portionen subkutan injiziert. Die elektrometrische Messung des alsdann entnommenen Blutes ergibt:

$$\text{CH} = 0,145 \times 10^{-7}; \text{COH} = 17,655 \times 10^{-7}.$$

Nach nochmaliger Injektion von 0,12 g Natrium arsenicosum tritt in den nächsten 2 Tagen der Exitus ein.

1) Archiv f. experimentelle Pathol. u. Pharmakol. Bd. 17, S. 304. 1883.

2) Archiv f. experimentelle Pathol. u. Pharmakol. Bd. 26, S. 186. 1890.

Wir finden also bei diesem Tiere keine Verringerung der Alkalzesenz nach einer Vergiftung mit Natrium arsenicosum, eher eine Erhöhung derselben.

Versuch II.

Einem Hund von 7570 g Körpergewicht wird innerhalb 7 Tagen 0,2 g Sublimat in 1 proz. Sösung subkutan injiziert. Die elektrometrische Messung des Blutes ergibt nach 2 tägigem Hungern:

vor der Einspritzung $CH = 0,30 \times 10^{-7}$; $COH = 8,533 \times 10^{-7}$;

nach der Injektion $CH = 0,367 \times 10^{-7}$; $COH = 6,976 \times 10^{-7}$.

Innerhalb der nächsten 3 Tage werden dem Hund nochmals 0,12 g Sublimat subkutan injiziert, es treten schwere blutige Durchfälle ein und an den Injektionsstellen verschiedene Nekrosen des Gewebes. Bei der Untersuchung des nun entnommenen Blutes findet sich:

$CH = 0,477 \times 10^{-7}$; $COH = 5,360 \times 10^{-7}$.

Kurze Zeit nach der Blutentnahme erfolgt der Exitus des Hundes.

Es ist demnach auch bei diesem mit Sublimat vergifteten Hunde mittels der elektrometrischen Methode keine deutliche Abnahme der Blutalkaleszenz wahrzunehmen gewesen.

Versuch IIIa.

Einem Hund von 10000 g Körpergewicht werden 0,9 g Toluylendiamin (in 40 ccm warmem Wasser aufgelöst) subkutan injiziert. Die elektrometrische Messung des 8 Stunden später entnommenen Blutes, welches eine schwarzrote Farbe aufweist, ergibt:

$CH = 0,116 \times 10^{-7}$; $COH = 22,07 \times 10^{-7}$.

Das Befinden des Tieres wird immer schlechter, der Stuhl ist gering blut-haltig.

14 Stunden darauf wird eine zweite Blutentnahme während der Agone des Tieres gemacht. Die Messung derselben ergibt:

$CH = 0,509 \times 10^{-7}$; $COH = 5,03 \times 10^{-7}$.

Bald nach der Blutentnahme erfolgt der Tod des Tieres.

Versuch IIIb.

Einem Hund von 9500 g werden 0,9 g Toluylendiamin auf dieselbe Weise wie dem ersten Hunde subkutan injiziert. Die Messung des 8 Stunden nach der Injektion entnommenen Blutes, welches ebenfalls wie beim ersten Versuch eine schwarzrote Verfärbung zeigt, ergibt:

$CH = 0,125 \times 10^{-7}$; $COH = 20,4 \times 10^{-7}$.

Die Messung des 3 Stunden später entnommenen Blutes, welches letzteres dabei fast schwarz aussieht, ergibt:

$$\text{CH} = 0,305 \times 10^{-7}; \text{COH} = 8,4 \times 10^{-7}.$$

Wenige Stunden darauf erfolgt der Tod des Hundes.

Aus diesen beiden Versuchen geht demnach übereinstimmend hervor, dass auf der Höhe der Toluylendiaminvergiftung eine deutliche Alkaleszenzerhöhung des Blutes sich einstellt. Je näher aber das Tier dem Exitus kommt, um so mehr geht die anfängliche Alkaleszenzerhöhung wieder herunter; es resultieren jedoch, trotzdem der Tod der Tiere sehr bald nach der Blutentnahme erfolgt, infolge sekundärer Alkaleszenzverminderung in den beiden angeführten Versuchen noch keine abnorm niedrigen Alkaleszenzwerte. Da wir nun, wie wir später noch ausführen werden, eine derartige Verminderung der Alkaleszenz in dem agonalen Zustande bei allen möglichen Erkrankungen gewöhnlich nachweisen können, so dürfen wir naturgemäss die Alkaleszenzverminderung im agonalen Zustande der Toluylenvergiftung bei unseren Versuchen nicht auf die Rechnung der Vergiftung setzen.

Eine Alkaleszenzerhöhung des Blutes fanden wir nun auch bei einer experimentellen Phosphorvergiftung (Versuch IV).

Versuch IV.

Einem Hund von 13100 g Körpergewicht wird innerhalb von 3 Tagen 0,055 Phosphor (Phosphor 0,01: Ol. olivarium 10,0) subkutan injiziert. Die elektrometrische Messung des Blutes vor der Injektion ergibt:

$$\text{CH} = 0,380 \times 10^{-7}; \text{COH} = 6,737 \times 10^{-7}.$$

Nach der Injektion (also am 4. Tage):

$$\text{CH} = 0,151 \times 10^{-7}; \text{COH} = 16,95 \times 10^{-7}.$$

Als dann wird nochmals dem Hunde 0,015 g Phosphor subkutan injiziert. Als Resultat der elektrometrischen Messung des 10 Stunden nach der letzten Injektion entnommenen Blutes findet sich:

$$\text{CH} = 0,1204 \times 10^{-7}; \text{COH} = 21,262 \times 10^{-7}.$$

Versuch V.

Einem Hund von 18000 g Körpergewicht werden subkutan in 12,5 proz. Emulsion innerhalb von 48 Stunden 2,85 g Natrium oxalatum injiziert. Gleichzeitig bekommt der Hund per os noch 10 g Na. oxalat. mit Fleisch vermischt, welches aber teilweise wieder ausgebrochen wird. Im Serum findet sich nach 2 tägigem Hungern:

$$\text{CH} = 0,152 \times 10^{-7}; \text{COH} = 16,31 \times 10^{-7}.$$

Die Untersuchung des im agonalen Zustand des Tieres nach der Vergiftung entnommenen Blutes ergibt:

$$\text{CH} = 0,367 \times 10^{-7}; \text{COH} = 6,975 \times 10^{-7}.$$

Eine Stunde nach der Blutentnahme stirbt das Tier, und es werden bei der Sektion Magen- und Darmblutungen leichten Grades gefunden.

Die Alkaleszenz des Blutes wurde demnach bei dem mit oxalsaurem Natron vergifteten Hunde geringer, der Wert fällt aber noch völlig in das Bereich des Normalen; ausgeschlossen ist es nicht, dass die Alkaleszenzabnahme nach der Vergiftung eine Folge der Agone und nicht durch die Vergiftung spezifisch bedingt ist.

Versuch VI.

Einem Hund von 12250 g Körpergewicht werden nach 2 tägigem Hungern 0,333 g Natrium nitrosum (Lösung 5:15) subkutan injiziert. Die Messung des vor der Injektion entnommenen Blutes ergibt:

$$\text{CH} = 0,210 \times 10^{-7}; \text{COH} = 12,19 \times 10^{-7}.$$

In dem Blut, welches 2 Stunden nach der Injektion entnommen war, finden sich:

$$\text{CH} = 0,181 \times 10^{-7}; \text{COH} = 14,14,144 \times 10^{-7}.$$

Die elektrometrische Messung des nach weiteren 6 Stunden entnommenen Blutes zeigt:

$$\text{CH} = 0,162 \times 10^{-7}; \text{COH} = 15,8 \times 10^{-7}.$$

12 Stunden später erfolgt der Exitus des Tieres.

Bei einem weiteren Tiere, welches wir durch subkutane Injektion von 0,3 Morphium innerhalb 30 Stunden vergiftet hatten, ergibt das 32 Stunden nach der ersten Injektion entnommene Blut:

$$\text{CH} = 0,217 \times 10^{-7}; \text{COH} = 11,79 \times 10^{-7}.$$

Bei allen diesen Vergiftungen, bei welchen die Blutuntersuchung eine mehr oder weniger hochgradige Verringerung des Kohlensäuregehaltes des Blutes aufwies, wird mittels der elektrometrischen Methode auf Grund unserer Untersuchungen keine Verringerung, sondern im Gegenteil bei den Phosphor- und Toluylendiaminvergiftungen eine deutliche abnorme Erhöhung der Alkaleszenz gefunden. Es beweisen also unsere Versuche direkt, dass die Kohlensäurebestimmung des Blutes uns keinen absolut sicheren Maßstab für die Gesamtalkaleszenz des Blutes, wie wir dies oben schon ausgeführt haben, abgibt.

Anhangsweise möchte ich hier 2 Versuche an je 2 Hunden anführen, welche wir mit Thorium X vergiftet haben. Plesch¹⁾ hatte nämlich gefunden, dass nach intravenöser Injektion von Thorium X ein ganz enorm hoher respiratorischer Quotient auftritt, und es war

1) Zeitschrift für experimentelle Pathol. u. Therapie Bd. 12 1913.

nicht ausgeschlossen, dass derselbe durch ein Auftreten von abnormen Säuren im Gewebe und Blute entstanden war.

Versuch I.

Hund 1 von 5500 g Körpergewicht bekommt 1000 elektrostatische Einheiten (= 1000000 Mache-Einheiten) Thorium X intravenös. Nach der Injektion zeigt das Tier keine Änderung seines Befindens. Die 4 Stunden nach der Injektion ausgeführte Blutentnahme ergibt:

$$\text{CH} = 0,1346 \times 10^{-7}; \text{COH} = 19,02 \times 10^{-7}.$$

Nach weiteren 4 Stunden wird erneut Blut entnommen; die elektrometrische Messung dieses Blutes ergibt

$$\text{CH} = 0,253 \times 10^{-7}; \text{COH} = 10,12 \times 10^{-7}.$$

Das Tier erscheint 5 Tage danach völlig gesund. Vom 6. Tage nach der Injektion frisst es nicht mehr und stirbt am 8. Tage. Die Sektion ergibt keine deutlichen Magen- und Darmblutungen.

Hund 2 von 14100 g Körpergewicht.

Die elektrometrische Messung des diesem Hunde vor der Thoriuminjektion entnommenen Blutes ergibt:

$$\text{CH} = 0,183 \times 10^{-7}; \text{COH} = 13,98 \times 10^{-7}.$$

Darauf intravenöse Injektion von 1000 e. E. (elektrostatische Einheiten) Thorium X. Danach keine Änderung des Befindens. Die elektrometrische Messung des 3½ Stunden nach der Injektion entnommenen Blutes ergibt:

$$\text{CH} = 0,158 \times 10^{-7}; \text{COH} = 16,2 \times 10^{-7}.$$

Die elektrometrische Messung des nach weiteren 4 Stunden entnommenen Blutes ergab:

$$\text{CH} = 0,278 \times 10^{-7}; \text{COH} = 11,7 \times 10^{-7}.$$

Der Hund stirbt ebenso wie Hund 1 am 7. Tage nach Injektion, nachdem er die beiden letzten Lebenstage das Futter verweigert hatte. Sektion wie bei Hund 1.

Da wir bei den angeführten Hunden die Blutalkaleszenzbestimmungen nur am Tage nach der Injektion ausgeführt hatten, so möchte ich noch das Resultat unserer Versuche an 2 Hunden anführen, bei welchen wir das Blut am Sterbetage der Hunde untersuchten:

Versuch 2:

Hund 3 von 11500g Körpergewicht bekommt 1000 e. E. Thorium X intravenös. Danach Befinden des Tieres wie bei den anderen. Am 7. Tage nach der Injektion verliert das Tier den Appetit und wird schwach, worauf also 7 Tage nach der Injektion Blut entnommen wird. Die elektrometrische Messung dieses Blutes ergibt:

$$\text{CH} = 0,164 \times 10^{-7}; \text{COH} = 15,62 \times 10^{-7}.$$

8 Stunden später tritt der Exitus des Tieres ein.

Hund 4 von 675 g Körpergewicht bekommt 1000 e. E. Thorium x intra-venös. Danach Befinden des Tieres wie bei den anderen. Die elektrometrische Untersuchung des 1 Woche nach der Injektion entnommenen Blutes ergibt:

$$\text{CH} = 0,260 \times 10^{-7}; \text{COH} = 11,33 \times 10^{-7}.$$

Die elektrometrische Messung des nach weiteren 6 Stunden entnommenen Blutes bei diesem Tiere ergibt:

$$\text{CH} = 0,21 \times 10^{-7}; \text{COH} = 12,19 \times 10^{-7}.$$

Stirbt am nächsten Tage.

Übereinstimmend zeigen diese Versuche an den 4 Hunden, dass zu keiner Zeit nach der Injektion einer nach 7 Tagen tödlichen Thorium x-Dosis eine verminderte Blutalkaleszenz festgestellt werden konnte. Gerade im Gegenteil finden wir in den ersten Stunden nach der Injektion eine geringe Alkaleszenzerhöhung des Blutes, welche in den späteren Stunden wieder einem normalen Verhalten Platz macht. Ein Grund für diese Blutalkaleszenzerhöhung ist vorläufig nicht ersichtlich.

Unter der Voraussetzung, dass die Pleschschen Untersuchungen richtig sind, würden unsere Versuche demnach beweisen, dass die abnorm hohen respiratorischen Quotienten der Hunde nach der Thorium-einverleibung nicht durch eine abnorme Säuerung des Blutes erklärt werden können, sondern es müssten hier durch die Thoriuminjektion im intermediären Stoffwechsel ganz neue und uns unbekannte Stoffwechselvorgänge hervorgerufen worden sein.

Beim Menschen konnten wir nur wenig Untersuchungen bei Vergiftungen ausführen. Bei einem Patienten mit einer schweren akuten Bleivergiftung, welche aber doch später in Heilung überging, stellten wir fest:

$$\text{CH} = 0,21 \times 10^{-7}; \text{COH} = 12,19 \times 10^{-7};$$

also völlig normale Werte. Bei einer weiteren Patientin, welche 1 Tasse Lysol zu sich genommen hatte, bei welcher aber durch Magenspülung eine grosse Menge des Giftes wieder entfernt worden war, so dass die Patientin mit dem Leben davorkam, fand sich ca. 5 Stunden nach Einnahme des Giftes eine abnorm geringe Blutalkaleszenz:

$$\text{CH} = 0,687 \times 10^{-7}; \text{COH} = 3,71 \times 10^{-7}.$$

Der Sachlage entsprechend dürften sich bei Vergiftungen des Menschen die Dinge nicht so einfach und übersichtlich als bei den Hundexperimenten gestalten, da bei den ersteren neben der eigentlichen

Vergiftung noch starke Magen-Darmerscheinungen und andere sekundäre Prozesse mitspielen, welche ebenfalls den Grad der Blutalkaleszenz beeinflussen können, so dass die eigentliche spezifische Giftwirkung bei den vergifteten Patienten unter Umständen ganz in den Hintergrund tritt.

Die Reaktion des Blutes im Coma diabeticum.

Durch die Arbeiten von Stadelmann, Minkowski, Külz, Magnus-Levy¹⁾ und anderen ist bewiesen worden, dass beim Coma diabeticum eine beträchtliche Säureausscheidung aus dem Organismus stattfindet. Minkowski²⁾ und Fr. Kraus³⁾ fanden alsdann mittels der gasometrischen Methode eine beträchtliche Herabsetzung des CO₂-Gehaltes des Blutes von komatösen Diabetikern. Auch mittels der Titrationsmethode wurde von Fr. Kraus⁴⁾ und Magnus-Levy⁵⁾ in Übereinstimmung mit der gasometrischen Methode eine Herabsetzung der Blutalkaleszenz im Coma diabeticum festgestellt.

Benedict⁶⁾ hat bei 3 Fällen von Coma diabeticum mittels der elektrometrischen Methode einmal eine saure Reaktion des Blutes erhalten, und in den beiden anderen Fällen war die Alkaleszenz des Blutes auch als nicht besonders hoch zu betrachten. Benedict ist in seinen Schlüssen sehr vorsichtig, weil andere Autoren bei anderen Erkrankungen als dem Coma diabeticum mittels derselben Methode noch niedrigere Alkaleszenzwerte erhalten hatten.

Wir selbst kamen bei unseren früheren Untersuchungen (l. c.), in welchen wir bei 2 Fällen eine saure Reaktion des Blutes nachweisen konnten, zu dem Resultate, dass der Auffassung, die Ursache des Coma diabeticum sei eine Säurevergiftung, nichts im Wege stehe. Dabei war es aber nicht ausgeschlossen, dass bei der Entstehung des Coma ausserdem noch eine giftige Salzwirkung oder ein anderes toxisches Agens eine ursächliche Rolle spielt. Wir hoben damals hervor, dass bei keiner anderen Erkrankung eine saure Reaktion des Blutes ausser bei diesen beiden Patienten von uns ermittelt worden war.

Übrigens möchte ich noch einschalten, dass von uns nicht nur mittelst der elektrometrischen, sondern auch mittelst der Indikatoren-methode, deren Ergebnisse wir früher nicht veröffentlicht hatten, eine

1) Literatur s. v. Norden, Handbuch der Pathologie des Stoffwechsels, II, S. 84. 1907.

2) Mitteilungen der medizinischen Klinik Königsberg. 1888, S. 174.

3) Lubarsch-Ostertag, Ergebnisse. 1895. S. 572.

4) Zeitschr. f. Heilkunde. Bd. 10, S. 106. 1890.

5) Archiv f. experimentelle Pathol. u. Pharmak. Bd. 42, S. 149. 1898.

6) Pflügers Archiv. Bd. 115, S. 106.

saure Reaktion des Blutes bei diesen Patienten nachgewiesen worden war. Denn mittelst der Indikatorenmethode betrug bei Patientin Sch. $\text{CH} = 2,0 \times 10^{-7}$ und bei Pat. R. $\text{CH} = 1,3 \times 10^{-7}$. Ebenso war die Titrationsalkaleszenz stark herabgesetzt. Die Gesamtalkaleszenz betrug bei der Titration in mg NaOH bei Pat. Sch. 40 und bei Pat. R. 68, sie war also auch nach dieser Methode abnorm gering.

Bei unseren weiteren Untersuchungen konnten wir aber mittelst der elektrometrischen Methode nur noch einmal (Fall I) eine typische saure Reaktion bei Coma diabeticum feststellen, wie sich aus folgender Tabelle ergibt.

Tabelle 7.

	CH des Blutserums	COH des Blutserums	Bemerkungen
Kr., männl., 21 Jahre	$1,83 \times 10^{-7}$	$1,4 \times 10^{-7}$	3 Std. nach Blutentnahme Exitus.
K., „ 58 „	$0,800 \times 10^{-7}$	$3,20 \times 10^{-7}$	1 Tag nach Blutentnahme Exitus.
R., weibl., 56 „	$1,079 \times 10^{-7}$	$2,37 \times 10^{-7}$	1 Tag nach Blutentnahme Exitus.
G., „ 52 „	$1,528 \times 10^{-7}$	$1,67 \times 10^{-7}$	1 Tag nach Blutentnahme Exitus. Lumbalpunktat: $\text{CH} = 0,369 \times 10^{-7}$; $\text{COH} = 6,93 \times 10^{-7}$.
B., „ 25 „	$0,41 \times 10^{-7}$	$6,24 \times 10^{-7}$	Exitus 12 Stunde später, Lum- balpunkt: $\text{CH} = 0,112 \times 10^{-7}$; $\text{COH} = 22,85 \times 10^{-7}$.
P., „ 18 „	$1,45 \times 10^{-7}$	$1,765 \times 10^{-7}$	$7\frac{3}{4}$ Stunden später Exitus.
Kr., männl., 52 „	$0,735 \times 10^{-7}$	$3,21 \times 10^{-7}$	1 Tag später Exitus; Lumbal- punkt.: $\text{CH} = 0,294 \times 10^{-7}$; $\text{COH} = 8,71 \times 10^{-7}$.
H., weibl., 18 „	$0,895 \times 10^{-7}$	$2,885 \times 10^{-7}$	Exitus $\frac{3}{4}$ Tage später; Lumbal punktat: $\text{CH} = 0,259 \times 10^{-7}$; $\text{CHH} = 9,9 \times 10^{-7}$.
St., „ 38 „	$1,297 \times 10^{-7}$	$1,974 \times 10^{-7}$	$\dagger \frac{1}{2}$ Tag nach der Blutentnahme.

Als Resultat unserer Untersuchungen ergibt sich, dass unter den 11 Fällen von typischem Coma diabeticum (bei Einrechnung der beiden früheren Fälle) nur dreimal eine saure Reaktion des Blutes von uns nachgewiesen werden konnte, es würde also bei diesen Fällen der Annahme, dass das Coma diabeticum eine reine Säurevergiftung sei, nichts im Wege stehen. Bei allen übrigen Patienten jedoch war das Blut alkalisch, jedoch war der Alkaleszenzgrad bei allen diesen mit Ausnahme von Patient B. abnorm niedrig.

Interessant ist nun auch, dass die Blutalkaleszenz bei der Pat. St.

mittelst unserer Methode als beinahe neutral, aber doch noch als alkalisch gefunden worden war, während bei Durchleitung eines Mischgases von $H + CO_2$ von einem Partialdrucke von 41 mm Hg die Reaktion umschlug und das Serum sauer wurde. Denn bei $\frac{3}{4}$ stündigem Durchleiten von diesem Mischgase betrug die elektrometrische Messung des Serums:

$$CH = 1,66 \times 10^{-7}$$

$$COH = 1,54 \times 10^{-7}$$

Es muss demnach die Lungenalveolarluft bei diesem Patienten geringer als 41 mm Hg gewesen sein (s. o. p. 638).

Vergleichen wir nun die Werte der Blutalkaleszenz bei Coma diabeticum mit den früher bei mit Salzsäure vergifteten Tieren gefundenen, so ist eine Differenz derselben nicht deutlich erkennbar. Es wäre deswegen also ebenfalls, wenn wir die Salzsäurevergiftung für eine reine Säurevergiftung halten, kein zwingender Grund vorhanden, die Ursache des Coma diabeticum in anderen Momenten als den einer reinen Säurevergiftung zu suchen.

Nun ist aber bei Fall B. ganz entschieden ausgeschlossen, dass das Coma durch eine reine Säurevergiftung hervorgerufen worden ist, da daselbst die Alkaleszenz des Blutes wohl niedrig, aber nicht abnorm verringert war. Bei der betreffenden Patientin wurden am Tage vor Ausbruch des Coma Blutzuckerbestimmungen vorgenommen, sie hungerte aus diesem Grunde an diesem Tage den ganzen Vormittag bis Nachmittag um 6 Uhr. Alsdann ass sie unsinnig viel Butter und Speck, erbrach noch in der Nacht und bot am nächsten Morgen das typische Krankheitsbild des Coma diabeticum. Nach Lage der Dinge dürfte das Coma wohl durch die übermässige Fettzufuhr und den dadurch entstandenen Magen-Darmkatarrh ausgelöst worden sein.

Sprechen nun schon die bei dieser Patientin im Coma erhaltenen Blutalkaleszenzwerte gegen eine Verallgemeinerung der Anschauung, dass das Coma diabeticum eine reine Säureintoxikation sei, so konnten wir in weiteren Untersuchungen bei den Patienten Nr. 7 und 8 (Kr. + H.) feststellen, dass hier sicherlich keine reine Säurewirkung vorliegt. Bei den beiden genannten Patienten haben wir nämlich reichlich Natrium bicarbonicum per os und rectum und Natrium carbonicum in den Kreislauf eingeführt, so dass schliesslich die Alkaleszenz des nach der Einführung entnommenen Blutes wieder völlig normal wurde. Nach Analogie mit den Salzsäureversuchen an Tieren hätte man nun eine Besserung oder Heilung des Zustandes der Patienten erwarten müssen. Trotzdem hatten diese künstlich herbeigeführten Änderungen der Blutalkaleszenz ausser einer kleinen kurzdauernden Blutdruck-

erhöhung nicht den geringsten Einfluss auf den Allgemeinzustand der beiden Patienten. Das Bewusstsein wurde nicht klarer, die Atmung nicht geändert und der Exitus scheinbar auch nicht hinausgeschoben.

Die beiden Versuche wurden folgendermassen ausgeführt:

Patient 7 (Kr.) bekam im Anschluss an die erste Blutentnahme ausser reichlich Natrium bicarbonicum per os mehrere Einläufe von Natrium bicarbonicum; 4 Stunden nach dem letzten Einlauf wurde eine zweite Blutentnahme gemacht und die elektrometrische Messung dieses Blutes ergab:

$$\text{CH} = 0,354 \times 10^{-7}; \text{COH} = 7,242 \times 10^{-7}.$$

Patient Nr. 8 (H.) bekam nach der ersten Blutentnahme 50 g Natrium bicarbonicum per rectum. Die elektrometrische Messung des 4 Stunden nach dieser Injektion entnommenen Blutes ergab:

$$\text{CH} = 1,08 \times 10^{-7}; \text{COH} = 2,37 \times 10^{-7}.$$

Nach dieser Blutentnahme wurden der Patientin 400 ccm 5 proz. Natrium carbonicum-Lösung intravenös injiziert. Ausserdem wurden ihr Klysmen mit 50 g Natrium bicarbonicum und auch eine grössere Menge Natrium bicarbonicum per os appliziert. Das eine Stunde nach dem Klyσμα entnommene Blut ergab:

$$\text{CH} = 0,41 \times 10^{-7}; \text{COH} = 6,24 \times 10^{-7}.$$

Ausser den soeben angeführten Gründen sprechen noch andere dagegen, die Ursache des Coma diabeticum in der Mehrzahl der Fälle in einer reinen Säureintoxikation allein zu suchen: Vor allem haben wir, wie wir später noch ausführen werden, bei nicht komatösen Diabetikern ähnlich tiefe, ja im Vergleich zu den Pat. B. noch tiefere Blutalkaleszenzwerte gefunden, als bei Patienten mit typischen Comasymptomen. Weiterhin nimmt die Blutalkaleszenz bei allen möglichen Erkrankungen während der Agone ab und kann daselbst verschiedentlich derartig niedrige Werte erreichen, wie sie auch beim typischen Coma gefunden werden.

All dies zusammengenommen würden wir zu der Anschauung kommen, dass bei den meisten Patienten die Ursache des Coma diabeticum nicht in einer reinen, sondern in einer spezifischen Säureintoxikation gesucht werden muss.

In neuerer Zeit haben dann auch besonders A. Loewy und R. Ehrmann¹⁾ gezeigt, dass das Natriumsalz der Buttersäuren per os Kaninchen verabreicht in gewissen Dosen regelmässig ein dem menschlichen Coma sehr ähnliches Krankheitsbild hervorrufen kann. Allerdings ist damit

1) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 72. 1911.

noch nicht bewiesen, dass nun auch das menschliche Coma diabeticum durch die spezifische Giftwirkung der genannten Buttersäuren entsteht; der Beweis für diese Behauptung ist unserer Meinung nach erst dann erbracht, wenn das buttersaure Natrium im Körper der Coma-kranken stets in genügender Menge gefunden wird.

Für nicht unwahrscheinlich halten wir es, dass das Coma bei der Patientin Minna B., welche den von uns gefundenen höchsten Blutalkaleszenzwert aufwies, gerade durch ganz besonders spezifisch giftige Buttersäuren entstanden ist, da die Alkaleszenz nicht verringert war und die Patientin einige Stunden vor Ausbrechen des Comas reichlich Butter und Fett zu sich genommen hatte.

Die Reaktion des Blutes bei nicht komatösen Diabetikern (s. Tabelle 8).

Es ergibt sich aus der Tabelle 8, dass sowohl normale wie abnorm geringe Blutalkaleszenzwerte bei nichtkomatösen Diabetikern vorkommen. Bei der 10 jährigen Erna S. und bei dem Patienten Reinfeld K. war sogar eine abnorm hohe Alkaleszenz vorhanden. Im allgemeinen jedoch dürften übernormale Alkaleszenzwerte des Blutes bei Diabetes mellitus auf Grund unserer Untersuchungen recht selten sein, da unter den 12 Diabetikern unserer Tabelle nur zweimal solche sich fanden und dieselben beinahe noch an der Grenze des Normalen gelegen waren.

Auch geht aus den Werten der Tabelle ohne weiteres hervor, dass die Ausscheidung von Aceton und Acetessigsäure im Urin nicht parallel der Höhe der Blutalkaleszenz geht, insofern z. B. bei der Patientin Mathilde J., trotzdem keine Acetessigsäure und Aceton im Urin vorhanden war, eine abnorme Erniedrigung der Blutalkaleszenz sich nachweisen liess. Ganz besonders ist aber hier das Resultat der Blutuntersuchung bei der schon erwähnten Erna S. anzuführen, bei welcher im Urin reichlich Aceton und Acetessigsäure ausgeschieden wurde, während an demselben Tage die Blutalkaleszenz sogar abnorm erhöht war. Derartige Resultate lassen unserer Meinung nach ohne weiteres den Schluss zu, dass es nicht immer erlaubt ist, aus der Menge der Säuren im Urin auf diejenige im Blute zu schliessen. Offenbar ist die Niere, ebenso wie sie es für Zucker¹⁾ ist, auch für Säuren bei den einzelnen Patienten und auch bei

1) Rolly und Oppermann, Das Verhalten des Blutzuckers bei Gesunden und Kranken. Mitteilung 7, Der Blutzucker bei Diabetes mellitus. Biochem. Zeitschr. Bd. 9, S. 278. 1913.

Tabelle 8.

Datum der Blut-entnahme	Patient	Alter	Form des Diabet.	Aceton	Urin Acet-essigsäure	CH	COH	CH mittels d. Indikatoren- methode	Gesamtal-kaleszenz inmgNaCH	Bemerkungen
17. VIII. 1911	Otto L.	23	gravis	+	+	$0,44 \times 10^{-7}$	$5,82 \times 10^{-7}$	$0,50 \times 10^{-7}$	—	Urin 7 Proz. Zucker. Am 25. VIII. Ausbruch des Koma. 27. VIII. Exitus letal.
3. X. 1911	Minna Sch.	26	"	+	+	$0,66 \times 10^{-7}$	$3,97 \times 10^{-7}$	$0,50 \times 10^{-7}$	—	Urin 5,2 Proz. Zucker.
3. XII. 1911	"	"	"	+	+	$1,4 \times 10^{-7}$	$1,83 \times 10^{-7}$	$0,86 \times 10^{-7}$	64	Urin 0,9 Proz. Zucker. Am 8. II. sterbend im Koma wieder eingeleitet.
6. III. 1911	Bernhard W.	31	"	+	+	$0,38 \times 10^{-7}$	$6,7 \times 10^{-7}$	$0,50 \times 10^{-7}$	152	Urin 4 Proz. Zucker. † am 20. III. an Brochopneumonie, welche am 11. III. eingesetzt hatte.
17. I. 1912	Richard Sch.	24	"	+	+	$0,24 \times 10^{-7}$	$10,62 \times 10^{-7}$	$0,50 \times 10^{-7}$	104	Nach gemischter Kost.
2. II. 1912	"	"	"	+	+	$0,33 \times 10^{-7}$	$7,8 \times 10^{-7}$	$0,50 \times 10^{-7}$	132	Nach 2täg. Fleischkost ohne Kohlehydr.
4. II. 1912	"	"	"	+	+	$0,24 \times 10^{-7}$	$10,62 \times 10^{-7}$	$0,50 \times 10^{-7}$	136	Nach 2täg. Gemüsekost.
2. II. 1912	Erna S.	10	"	+	+	$0,16 \times 10^{-7}$	$15,36 \times 10^{-7}$	$0,22 \times 10^{-7}$	128	Am 25. IV. an Koma erkrankt und den 26. IV. 1912 †.
3. X. 1911	Wilhelm Gl.	67	mittel	+	+	$0,22 \times 10^{-7}$	$11,58 \times 10^{-7}$	$0,22 \times 10^{-7}$	128	Diabetes kompliziert mit Herzschwäche † am 5. X. an Lungenembolie.
20. XI. 1911	Hermann H.	55	"	—	—	$0,43 \times 10^{-7}$	$6,0 \times 10^{-7}$	$0,50 \times 10^{-7}$	136	Diabetes kompliziert mit Arteriosklerose, Lebercirrhose und Tub. pulm. Exitus am 3. XII. 1912.
6. III. 1912	Alfred B.	42	"	+	—	$0,43 \times 10^{-7}$	$6,0 \times 10^{-7}$	$0,50 \times 10^{-7}$	152	
13. I. 1912	Reinhold K.	35	"	—	—	$0,16 \times 10^{-7}$	$15,5 \times 10^{-7}$	$0,22 \times 10^{-7}$	152	
1. IX. 1911	Mathilde J.	61	leicht	—	—	$0,56 \times 10^{-7}$	$4,56 \times 10^{-7}$	$0,50 \times 10^{-7}$	120	
4. X. 1911	Minna B.	25	"	—	—	$0,33 \times 10^{-7}$	$7,86 \times 10^{-7}$	$0,50 \times 10^{-7}$	120	
3. II. 1912	"	"	"	—	—	$0,28 \times 10^{-7}$	$9,14 \times 10^{-7}$	$0,50 \times 10^{-7}$	120	Nüchtern.
3. II. 1912	"	"	"	—	—	$0,25 \times 10^{-7}$	$9,14 \times 10^{-7}$	$0,50 \times 10^{-7}$	112	4 Std. nach Einnahme von 200 g rohem geschabten Fleisch.
9. II. 1912	"	"	"	—	—	$0,25 \times 10^{-7}$	$10,16 \times 10^{-7}$	$0,50 \times 10^{-7}$	116	Nüchtern.
9. II. 1912	"	"	"	—	—	$0,26 \times 10^{-7}$	$9,66 \times 10^{-7}$	$0,50 \times 10^{-7}$	108	4 Std. nach Einnahme von 40 g Roborat.
21. III. 1912	Ra.	"	mittel	—	—	$0,29 \times 10^{-7}$	$8,90 \times 10^{-7}$	$0,50 \times 10^{-7}$	152	Diabetes und Nephritis.

einem und demselben Patienten zu verschiedenen Zeiten ganz verschieden durchlässig.

Gegen die Annahme, dass das Coma diabeticum eine reine Säurevergiftung ist, sprechen unter den 12 Patienten ganz besonders die bei der Patientin Minna Sch. festgestellten niedrigen Blutalkaleszenzwerte. Namentlich die Untersuchung des am 3. XII. entnommenen Blutes ergab eine derartige Verringerung der Blutalkaleszenz, wie wir sie nur höchst selten beim ausgeprägten Symptomenkomplex des Coma diabeticum und bei der experimentellen Salzsäurevergiftung am Hunde konstatieren konnten. Es ist durch derartige Resultate weiterhin auch bewiesen, dass wir es bei der Salzsäurevergiftung nicht allein mit einer Säurewirkung zu tun haben, sondern dass bei derselben daneben noch eine spezifische Giftwirkung der Salzsäure in Betracht zu ziehen ist. Oder wir müssten gerade annehmen, dass die Patientin Sch. ganz besonders immun gegenüber Säureanwesenheit im Blute gewesen ist, jedenfalls viel grössere Mengen von Säuren symptomlos vertragen hätte, als die mit Salzsäure vergifteten Hunde.

In 2 Fällen haben wir versucht, den Einfluss von verschiedener Kost auf den Grad der Blutalkaleszenz bei den Diabetikern festzustellen. Bei dem schweren Diabetiker Richard Sch. liess sich nach 2 tägiger ausschliesslicher Fleischfettkost eine Verringerung der Blutalkaleszenz, nach 2 tägiger Pflanzenkost eine Erhöhung derselben nachweisen. Bei der Minna B. jedoch wurde die Reaktion des Blutes durch die Kost nicht deutlich beeinflusst, da die geringe scheinbare Verminderung der Blutalkaleszenz nach Einnahme von 40 g Roborat noch innerhalb der Fehlergrenzen der Methodik liegen kann.

Durch Titration wurde nur bei 2 Patienten (Minna Sch. und Richard Sch.) die Blutalkaleszenz deutlich herabgesetzt gefunden, bei den übrigen bewegten sich die Zahlen innerhalb der Norm.

Die Reaktion des Blutes in der Agone.

Nun war es uns bei unseren Untersuchungen aufgefallen, dass das Blut von Patienten, denen es erst kurz vor dem Tode im agonalen Zustande entnommen war, sehr niedrige Alkalessenzwerte aufwies. Die nächste Tabelle 9 gibt hierüber Auskunft.

Aus dieser Tabelle folgt, dass die Blutalkaleszenz bei moribunden Patienten in der Agone abnorm erniedrigt sein kann (Patient 1, 2 und Helene B.). Auch der in der Tabelle zuletzt angeführte Fall zeigt, dass sie gegen das Ende des Lebens niedriger wird. Die Sache scheint hiernach, wie wir es früher schon hervorgehoben, so zu liegen, dass in der Agone die Alkalessenz des Blutes in der Regel

abnimmt, dass aber bei einmaliger Untersuchung nur dann abnorm niedrige Alkaleszenzwerte gefunden werden, wenn vorher schon eine verhältnismässig niedrige Blutalkaleszenz bestanden und ausserdem die Agone längere Zeit angehalten hat.

Der Grund für die Blutalkaleszenzabnahme in der Agone ist wohl der Hauptsache nach in einem Versagen der Regulierungsvorrichtungen im Blute, in abnormen Spaltungen und Zersetzungen im Körpergewebe und einer abnormen hohen Kohlensäureanhäufung in der Blutflüssigkeit und im ganzen Organismus zu suchen.

Die Reaktion des Blutes bei magen- und darmkranken Kindern.

Von Keller wurde zuerst festgestellt, dass bei magen- und darmkranken Säuglingen die Ammoniakstickstoffausscheidung im Urin gesteigert ist. Da Keller nun eine gleichzeitige Störung der Harnstoffsynthese nicht nachweisen und Bergh gefunden hatte, dass auf Alkalidarreichung die erhöhte Ammoniakausfuhr zurückging, so wurde eine primäre Säurebildung in dem Organismus dieser Kinder angenommen und die vermehrte Ammoniakstickstoffausscheidung als sekundärer reparatorischer Vorgang aufgefasst. Pfaundler¹⁾ hat jedoch darauf hingewiesen, dass, abgesehen von einer primären Säurebildung, die vermehrte Ammoniakstickstoffausscheidung bei den Kindern andere Ursachen haben könnte, dass dabei primäre Leberstörungen, Kreislaufstörungen in Betracht zu ziehen seien, und dass andererseits die Verminderung der Ausscheidung des Ammoniakstickstoffs durch Alkalizufuhr auch in der Weise erklärt werden könne, dass hierdurch der Übertritt des Ammoniaks in den bei diesen Versuchsbedingungen alkalisch reagierenden Urin erschwert worden sei.

Czerny²⁾ glaubte in gewissen agonalen Respirationsphänomenen bei magen-darmkranken Säuglingen einen Anklang an bestimmte Beobachtungen bei den mit Säure vergifteten Tieren zu sehen. Wenn nun auch Schrack³⁾ im Urin von magen-darmkranken Säuglingen keine abnormen Säuren, Keller keine erhöhte Acidität desselben gefunden hatte, so waren doch diese Forscher nicht der Ansicht, dass hierdurch die Theorie der Säurevergiftung widerlegt sei, da die in Betracht kommenden Säuren im Urin als neutrale Salze, im Organismus jedoch als freie Säuren vorhanden sein konnten. Auch Steinitz, der den Alkaliegehalt der Asche von magen-darmkranken Kindern bestimmte

1) Jahrbuch für Kinderheilk. 1901, Bd. 54, S. 274 u. 331; ferner Bd. 60, S. 719.

2) Jahrbuch f. Kinderheilk. Bd. 45, S. 271.

3) Pfaundler, Jahrbuch f. Kinderheilk. Bd. 60, S. 124. 1904.

Tabelle 9.

Datum der Blutentnahme	Patient	Alter	Diagnose	CH	COH	CH mittels d. Indikatoren-methode	Gesamt-alkaleszenz im Nach	Bemerkungen
2. IX. 1911	Richard K.	53	Vitium cordis,	$0,99 \times 10^{-7}$	$2,58 \times 10^{-7}$	$0,86 \times 10^{-7}$	52	Blutentnahme 2 Std. vor dem Exitus.
26. XI. 1911	Emil L.	53	Aortis luetica Tub. pulm. et peritonei	$1,19 \times 10^{-7}$	$2,15 \times 10^{-7}$	—	72	Das Blut wurde ca. $2\frac{1}{2}$ Std. vor dem Exitus entnommen.
18. XI. 1911	Hermann H.	ca. 50	Apoplexie	$0,19 \times 10^{-7}$	$13,7 \times 10^{-7}$	$0,22 \times 10^{-7}$	136	Blutentnahme erfolgte ca. $\frac{1}{2}$ Std. vor dem Exitus. Pat. bewusstlos ins Krankenhaus eingeliefert.
4. XII. 1911	Paul K.	60	Cirrhosis hepatis. Peritonitis tub. Erysipelas cruris	$0,27 \times 10^{-7}$	$9,6 \times 10^{-7}$	$0,50 \times 10^{-7}$	100	Blutentnahme ca. 6 Std. vor dem Exitus.
29. III. 1912	Helene B.	29	Sepsis post abortum	$0,75 \times 10^{-7}$	$3,4 \times 10^{-7}$	$0,86 \times 10^{-7}$	44	Blutentnahme erfolgte um 6 Uhr abends. Nach $8\frac{1}{2}$ Stunden Exitus. Z. Z. der Blutentnahme Sensorium getrübt. T = 37,8, P = 152. Septische Endocarditis. Oedema pulm.
19. III. Vorm.	Z.	67	Otitis media,	$0,199 \times 10^{-7}$	$12,807 \times 10^{-7}$	—	—	Exitus am 20. III. Vorm.
19. III. Nachm.	"	"	Meningit. purul. "	$0,266 \times 10^{-7}$	$9,636 \times 10^{-7}$	—	—	

Tabelle 10.

Nr.	Patient, Geschlecht, Alter	Diagnose	CH des Blutserums	COH des Blutserums	Blutentnahme am	Bemerkungen
1	S., weibl., 3 Monate	Pädatrophie, Enteritis acuta, Rachitis	$0,525 \times 10^{-7}$	$4,87 \times 10^{-7}$	21. VIII.	Kein Fieber, sehr dünne und reichliche Stühle, † 25. VIII.
2	W., männl., 9 Wochen	Pädatrophie, Enteritis acuta, Rachitis	$0,835 \times 10^{-7}$	$3,06 \times 10^{-7}$	22. VIII.	Kein Fieber, dünne grüne Stühle, † 28. VIII.
3	A., $8\frac{1}{2}$ Monate	Pädatrophie, Enteritis acuta	$0,622 \times 10^{-7}$	$4,1 \times 10^{-7}$	17. VIII.	Bis 39° C Fieber, dünne Stühle; † am 31. VIII.
4	D., weibl., 4 Monate	Pädatrophie, Meteorismus, Furuncul., Rachitis	$0,282 \times 10^{-7}$	$9,07 \times 10^{-7}$	22. VIII.	Bis 38° Fieber; am 19. X. gebessert aus dem Krankenhaus entlassen.

und dabei normale Werte erhielt, glaubte, dass dieser Befund nicht gegen eine Säurevergiftung spricht. Denn nach seiner Meinung sei der säurevergiftete Organismus stets bestrebt, einen bestimmten Prozentgehalt an Alkali zu bewahren, und bei Bestehen einer Säurevergiftung werde das Gewebe, welchem kein Ersatz für entzogenes Alkali zur Verfügung steht, eingeschmolzen, wodurch dann eine Reaktionsänderung nicht herbeigeführt werden würde.

Das Blutserum von 28 an verschiedenen Erkrankungen leidenden Säuglingen, bei welchem Pfaundler¹⁾ die Reaktion mittelst der Gaskettenmethode untersucht hatte, wurde 6 mal sauer, 14 mal alkalisch und 8 mal neutral befunden. Bei magen-darmkranken Säuglingen hatte Pfaundler keinen Unterschied in der Reaktion des Blutserums im Vergleich mit den an anderen Affektionen leidenden Säuglingen erhalten.

Die Resultate unserer Untersuchungen zeigt folgende Tabelle 10.

In 3 von den in der Tabelle angeführten Fällen war die Alkaleszenz abnorm niedrig, zeigte aber nicht die geringen Werte, wie man sie bei den experimentellen Salzsäurevergiftungen und im Coma diabeticum findet. Alle diese 3 Fälle endigten 4—14 Tage nach der Blutuntersuchung letal, während der 4. Patient, welcher normale Blutalkaleszenzwerte aufwies, mit dem Leben davonkam.

Wenn man nun u. a. nur bedenkt, dass gegen Ende des Lebens bei allen möglichen Erkrankungen abnorm niedrige Blutalkaleszenzwerte häufig gefunden werden, so sprechen unsere Untersuchungen unserer Meinung nach schon deswegen unbedingt gegen die Czerny-Kellersche Theorie, welche die Ursache des Krankheitsbildes der magen-darmkranken Säuglinge in einer allgemeinen Säurevergiftung sieht. Allerdings ist durch die angeführten Untersuchungen bewiesen, dass im intermediären Stoffwechsel bei schweren zum Eitus kommenden magen-darmkranken kleinen Kindern abnorme Säuren auftreten, welche die Blutalkaleszenz vermindern. Sie gestalten die Blutalkaleszenz aber doch nicht so niedrig, dass nun eine reine Säurevergiftung auf Grund der Alkaleszenzwerte angenommen werden müsste. Ob nun eine spezifische Giftwirkung einer oder mehrerer Säuren, oder andere toxische Einflüsse das Krankheitsbild der magen-darmkranken Säuglinge bedingen, soll hier nicht weiter erörtert werden.

1) Jahrbuch f. Kinderheilk. Bd. 41, S. 161. 1905.

Tabelle II.

Nr.	Datum der Blutentnahme	Patient	Alter	Diagnose	CH	COH	CH mittels d. Indikatorenmethode	Gesamtalkaleszenz in mg % NaOH	Bemerkungen
1.	15. XI. 1911	Friedr. S.	48	Nephritis chron., Pylonephritis, früh. Cystitis	$0,88 \times 10^{-7}$	$2,92 \times 10^{-7}$	$0,86 \times 10^{-7}$	88	Pat. liegt im Koma seit dem 13. XI. † 15. XI. ca. 10 Std. nach der Blutentnahme.
2.	28. I. 1912	Franz Sch.	30	Nephritis chronica	$0,40 \times 10^{-7}$	$6,37 \times 10^{-7}$	$0,50 \times 10^{-7}$	92	Pat. komatös. † ca. 4 Stunden nach der Blutentnahme am 29. I
3.	5. II. 1912	Johannes G.	22	Nephritis chronica	$0,73 \times 10^{-7}$	$3,51 \times 10^{-7}$	$0,50 \times 10^{-7}$	54	Pat. im Koma aufgenommen. Am 6. II. †
4.	14. III. 1912	Friedrich B.	43	Nephritis haemorrhagica acuta	$0,22 \times 10^{-7}$	$11,3 \times 10^{-7}$	$0,22 \times 10^{-7}$	52	Pat. verwirrt, amaurotisch; von Zeit zu Zeit treten Krämpfe auf. Am 29. VI. 1912 Pat. geheilt entlassen.
5.	1. IV. 1912	Martin W.	55	Nephritis chronica u. Urämie	$0,23 \times 10^{-7}$	$11,23 \times 10^{-7}$	$0,50 \times 10^{-7}$	128	Zur Zeit der Blutentnahme leichte urämische Symptome. Exitus den 29. V. 1912.
6.	13. IV. 1912 15. IV. 1912	" Hermann H.	32	" Nephritis chronica et Urämie chron.	$0,495 \times 10^{-7}$ $0,80 \times 10^{-7}$	$5,138 \times 10^{-7}$ $3,2 \times 10^{-7}$	— $0,86 \times 10^{-7}$	— 60	Starke urämische Symptome. Am 19. IV. Pat. ungeheilt auf Wunsch seiner Angehörigen entlassen. 2 Tage darauf Exitus.
7.	23. III. 1912	Schm.	48	Nephritis, Urämie chronica.	$0,317 \times 10^{-7}$	$8,074 \times 10^{-7}$	—	—	Seit 2 Wochen Kopfschmerzen, Erbrechen, verwirrtes Sensorium.
8.	13. III. 1912	Sch., männl.	—	Akut hämorrhag. Nephritis, Uräm.	$0,399 \times 10^{-7}$	$6,41 \times 10^{-7}$	—	—	Vom 9. — 16. VIII. Urämie, von da ab Besserung.
9.	25. IX. 1912.	R., "	—	Nephritis, Urämie	$0,354 \times 10^{-7}$	$7,25 \times 10^{-7}$	—	—	2 Tage lang Erbrechen u. Krämpfe, Ausgang später in Heilung.

Die Alkaleszenz des Blutes bei Urämie und Nephritis.

v. Jaksch¹⁾ und andere hatten gefunden, dass die Titrationsalkaleszenz des Blutes bei Urämie verringert ist. v. Jaksch hatte deswegen die Ansicht ausgesprochen, dass neben anderen Ursachen die Alkaleszenzabnahme des Blutes eine grosse Rolle bei dem Zustandekommen des Krankheitsbildes spielen könnte. Da aber v. Limbeck²⁾ festgestellt hatte, dass eine Alkaleszenzabnahme im Blute bei künstlich urämisch gemachten Tieren nicht vorhanden war, so betrachtete er sie bei der Urämie des Menschen als eine zufällige und nichts bedeutende Begleiterscheinung. Neuerdings ist nun von Straub und Schlayer³⁾ wieder der Versuch gemacht worden, auf Grund von Bestimmungen der Kohlensäurespannung der Lungenalveolarluft die Säuerung des Blutes als die Ursache des Symptomenkomplexes der Urämie anzusprechen.

Wir haben in unserer ersten Mitteilung (I. c.) auf Grund der elektrometrischen Messungen der Blutalkaleszenz aber nachgewiesen, dass die Alkaleszenzwerte des Blutes von urämisch gestorbenen Patienten nicht tiefer liegen als bei den übrigen an anderen Erkrankungen Gestorbenen, bei denen keine Urämie vorhanden war. Es wurde infolgedessen von uns die Theorie, welche in der Anwesenheit von Säuren im Blute die Ursache des Coma uraemicum sehen wollte, als unzutreffend von der Hand gewiesen. Die Tabelle 11 gibt über diese Untersuchungen Aufschluss.

Die in der Tabelle verzeichneten Zahlen für die Blutalkaleszenz bei Urämie sind demnach im allgemeinen nicht niedriger als bei anderen Erkrankungen, bei welchen das Blut in der Agone entnommen wurde, ja es können sogar bei den schwersten urämischen Erscheinungen vollkommen normale Alkaleszenzwerte vorkommen (Fall 2, 4, 5). Weiterhin wurde bei einer ganzen Reihe von urämischen Patienten eine abnorme Verringerung der Alkaleszenz überhaupt nicht festgestellt (Fall 5, 7, 8 und 9), und die bei Fall 1, 3, 6 gefundenen abnorm niedrigen Alkaleszenzwerte sind im allgemeinen nicht so stark erniedrigt als die beim Coma diabeticum festgestellten.

Die Titrationsalkaleszenz ist, wie aus der Tabelle ersichtlich, in allen Fällen mit Ausnahme von Patient 5 verringert. Der Fall 4, bei welchem die Titrationsalkaleszenz des Blutes stark vermindert, die Ionenkonzentration dagegen ganz normal befunden wurde, ist wieder ein Beweis dafür, dass ein Parallelismus der elektrometrischen und alkalimetrischen Untersuchungsergebnisse nicht immer besteht.

1) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 13, S. 350.

2) Archiv f. experimentelle Pathol. u. Pharmakol. Bd. 33.

3) Münchn. med. Wochenschr. 1912. Nr. 11.

Bei einer Nephritis ohne urämische Symptome wurde bei unseren früheren Untersuchungen (l. c.) nicht die geringste Abnahme der Blutalkaleszenz, ja sogar einmal ein mässig erhöhter Alkaleszenzwert festgestellt.

Die Alkaleszenz des Blutes bei Erkrankungen des Nervensystems.

Über die Blutalkaleszenz bei Erkrankungen des Nervensystems existieren in der Literatur verschiedene Angaben. Lui fand bei akuten Psychosen keine Änderung der Blutalkaleszenz, dagegen eine solche bei chronischen. Schultze¹⁾ konstatierte bei einer grossen Anzahl Psychosen und Nervenkrankheiten und auch im epileptischen Anfall mittels der Indikatorenmethode normale Werte. Nach Bornstein²⁾ findet sich bei progressiver Paralyse in den anfallsfreien Zeiten eine mässige Herabsetzung der titrimetrischen Alkaleszenz des Blutes, jedoch konnten von ihm so bedeutend erniedrigte Werte, wie sie Kaufmann angibt, nicht beobachtet werden.

Bei einer Durchsicht der Tabelle 12 finden sich bei verschiedenen Gehirn- und Nervenkrankheiten (Fall 1—6) völlig normale Alkaleszenzwerte des Blutes. Bei Fall 7 jedoch, wo es sich um ein Delirium tremens handelt, und bei Fall 9, wo eine Hemiplegie vorliegt, wurden abnorm hohe Alkaleszenzwerte von uns ermittelt. Ebenso hohe fanden wir bei 2 von 6 tuberkulösen Meningitiden (Fall 11 und 12) und bei einer Blutung in die Basis des Gehirns bei 2 maliger Untersuchung (Nr. 17 und 18).

Ein nur einmal erhobener abnorm niedriger Blutalkaleszenzwert ist vielleicht darauf zurückzuführen, dass der Patientin im vorgeschrittenen agonalen Zustande das Blut entnommen worden war. Auf Grund unserer Untersuchungen können wir jedenfalls behaupten, dass die vielfach in der Literatur geäusserten Spekulationen und Ansichten, welche die Ursache von Gehirn- und Nervenerkrankungen in der Anwesenheit von abnormen Säuren im Blute suchen wollen, auf Grund unserer Untersuchungen hinfällig sind. Wir können aus unseren Untersuchungsergebnissen den Schluss ziehen, dass bisweilen cerebrale Affektionen zu deutlichen Alkaleszenzveränderungen des Blutes und zwar besonders zu Erhöhungen der Blutalkaleszenz führen, im übrigen aber die Alkaleszenzwerte in das Bereich des Normalen fallen.

Eine Ursache für die Erhöhung der Alkaleszenz bei den angeführten

1) Monatshefte f. Psychiatrie u. Neurologie. Bd. 22, H. 1. 1908.

2) Allgemeine Zeitschr. f. Psychiatrie u. psychiat. gerichtl. Medizin. Bd. 65, S. 421. 1908.

Tabelle 12.

Nr.	Datum der Blut-entnahme	Patient, Geschlecht, Alter	Diagnose	CH des Bluteserums	COH des Bluteserums	Bemerkungen
1	24. VI.	Wi., männl., 24 Jahre	Multiple Sklerose	0,399 $\times$ 10 ⁻⁷	6,41 $\times$ 10 ⁻⁷	Blut kurz nach einem Anfälle entnommen. Am 6. VII. fiebertfrei; am 18. VII. Exitus infolge Atemlähmung. An den inneren Organen nichts sicher Krankhaftes zu finden. Apoplexie am 14. I.
2	26. IV.	K., „ 40 „	Progressive Paralyse	0,350 $\times$ 10 ⁻⁷	7,32 $\times$ 10 ⁻⁷	
3	10. V.	H., weibl., 46 „	Taboparalyse	0,282 $\times$ 10 ⁻⁷	9,14 $\times$ 10 ⁻⁷	
4	15. V.	E., männl., 22 „	Hysteroepilepsie	0,310 $\times$ 10 ⁻⁷	8,25 $\times$ 10 ⁻⁷	
5	6. VII.	Wa., „ 32 „	Pneumonia acut.	0,356 $\times$ 10 ⁻⁷	7,11 $\times$ 10 ⁻⁷	
6	5. VII.	Fi., weibl., 24 „	Diplegia facialis	3,399 $\times$ 10 ⁻⁷	6,41 $\times$ 10 ⁻⁷	Lähmung seit 3. VII.; bei Nephritis chron. + 18. II.; Krankheitsbeginn 20. I. + 13. IV. Seit 23. III. krank; seit 17. IV. Meningitis. + 28. IV.; ausserdem Tub. pulmon. Seit 8 Tagen krank; am 4. V. 39° C. + 6. V., ausserdem Tub. pulmon. Seit 12 Tagen meningit. Symptome, am 8. V. 39° C. + 9. V. + 17. VIII. Kopf- u. Nackenschmerzen seit 13. VII., blut. Iambalpunktat, Blutdruck 190 mm, psych. Störungen; am 31. VII. gebessert entl.
7	13. VIII.	Sch., männl., 42 „	Hysterie, Ectrom. Delirium tremens	0,104 $\times$ 10 ⁻⁷	24,6 $\times$ 10 ⁻⁷	
8	14. VIII.	N., „ 57 „	Apoplexia cerebri	0,221 $\times$ 10 ⁻⁷	11,63 $\times$ 10 ⁻⁷	
9	24. VII.	Schr., „ 45 „	Hemiplegia sin.	0,1 $\times$ 10 ⁻⁷	25,6 $\times$ 10 ⁻⁷	Pat. ist bewusstlos; + 10. VIII. am Herzinsuffizienz. Blut währ. Krämpfen entnommen, nachdem auch reichl. Krampfanfälle vorausgegangen. Zwischen zwei aufeinander folgend. Anfällen entnommen.
10	24. VIII.	Mü., „ 41 „	Hemiplegia sin.	0,18 $\times$ 10 ⁻⁷	14,0 $\times$ 10 ⁻⁷	
11	12. II.	E., „ 27 „	Meningit. tuberc.	0,054 $\times$ 10 ⁻⁷	48,23 $\times$ 10 ⁻⁷	
12	12. IV.	Ph., „ 28 „	„	0,11 $\times$ 10 ⁻⁷	23,75 $\times$ 10 ⁻⁷	
13	26. IV.	Gr., „ 37 „	„	0,238 $\times$ 10 ⁻⁷	10,77 $\times$ 10 ⁻⁷	
14	4. V.	V., „ 26 „	„	0,177 $\times$ 10 ⁻⁷	14,46 $\times$ 10 ⁻⁷	Blut währ. Krämpfen entnommen, nachdem auch reichl. Krampfanfälle vorausgegangen. Zwischen zwei aufeinander folgend. Anfällen entnommen.
15	8. V.	Ha., weibl., 40 „	„	0,895 $\times$ 10 ⁻⁷	2,86 $\times$ 10 ⁻⁷	
16	16. VIII.	Hö., männl., 20 „	„	0,256 $\times$ 10 ⁻⁷	10,0 $\times$ 10 ⁻⁷	
17	19. VII.	Ma., „ 36 „	Haemorrhagia basill. cerebri, Neurorefin.	0,107 $\times$ 10 ⁻⁷	23,2 $\times$ 10 ⁻⁷	
18	22. VII.	Th., „ 57 „	„	0,106 $\times$ 10 ⁻⁷	23,6 $\times$ 10 ⁻⁷	
19	7. VIII.	„ „ 57 „	Pachymeningit. haemorrhag. Aterioscl.	0,256 $\times$ 10 ⁻⁷	10,0 $\times$ 10 ⁻⁷	Blut währ. Krämpfen entnommen, nachdem auch reichl. Krampfanfälle vorausgegangen. Zwischen zwei aufeinander folgend. Anfällen entnommen.
20	14. VIII.	H., „ 55 „	Arteriosklerose	0,302 $\times$ 10 ⁻⁷	8,47 $\times$ 10 ⁻⁷	
21	10. IV.	Th., „ 52 „	„	0,440 $\times$ 10 ⁻⁷ *)	5,1818 $\times$ 10 ⁻⁷	
22	12. IV.	Tr., weibl., 26 „	Puerperale Eklamps.	0,505 $\times$ 10 ⁻⁷	5,06 $\times$ 10 ⁻⁷	
23	17. IX.	B., „ ?	„	0,49 $\times$ 10 ⁻⁷	5,225 $\times$ 10 ⁻⁷	
24	5. IX.	K., „ ?	„	0,476 $\times$ 10 ⁻⁷	5,38 $\times$ 10 ⁻⁷	

*) CH mittelst der Indikatorermethode = $0,5 \times 10^{-7}$; Gesamtkalaleszenz in mg NaOH = 128.

Fällen ist vorläufig nicht zu geben. Es ist möglich, dass sie infolge von Reizungen oder Lähmungen gewisser Teile des Gehirns hervorgerufen wird, einen klaren Einblick aber in den Mechanismus der cerebralen Alkaleszenzregulation des Blutes haben wir auf Grund unserer Untersuchungen nicht bekommen können.

Dass durch die bei einer Apoplexie gewöhnlich bestehende Arteriosklerose meistens keine Alkaleszenzveränderung des Blutes bewirkt wird, zeigen die Untersuchungsergebnisse der Fälle 20 und 22. Die bei den 3 puerperalen Eklampsiepatienten gefundene geringe, aber nicht abnorm geringe Blutalkaleszenz wird wohl auf das Konto der zugleich bestehenden Krämpfe zu setzen sein, da wir bei unseren früheren Versuchen nachweisen konnten, dass das Blutserum von Hunden nach oder während der Strychninkrämpfe eine niedrigere Alkaleszenz als vor dem Auftreten derselben aufwies.

Die Alkaleszenz des Blutes bei Lungen-, Herz- und Infektionskrankheiten.

H. Straus¹⁾ hat bei Herzkranken eine Verminderung der Alkaleszenz nachgewiesen und glaubte, dass sie durch eine infolge der Kreislaufstörung hervorgerufene Kohlensäureanreicherung des Blutes entstehe. E. Peiper²⁾ hat später seine Angaben bestätigt.

Bei den zwei ersten in der Tabelle 13 verzeichneten Fällen handelt es sich um schwerste Herzinsuffizienz und kardiale Dyspnoe. Die Alkaleszenzwerte des Blutes bei diesen Patienten fallen völlig in die Norm. Nur dann haben wir bei Herzfehlern eine Verringerung der Blutalkaleszenz wahrgenommen, wenn wir erst spät in der Agone das Blut entnahmen. (Siehe Tabelle 13.)

Genau dasselbe Resultat hatten wir auch bei Lungenerkrankungen (siehe die betr. Tabellen unserer ersten Arbeit), bei welchen zum Teil eine sehr starke Verringerung der respiratorischen Oberfläche vorhanden war.

Bei Infektionskrankheiten fand Fr. Kraus³⁾ mittels der gasometrischen und Rumpf⁴⁾ mittels der titrimetrischen Methode eine deutliche Verminderung der Blutalkaleszenz, während E. Peiper⁵⁾, K. Brandenburg⁶⁾ und andere keine derartige Verminderung der

1) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 30, S. 317. 1896.

2) Virchows Archiv. Bd. 116, S. 337.

3) Zeitschr. f. Heilkunde. Bd. 10, S. 106. 1890.

4) Zentralblatt f. klin. Med. 1891, S. 441.

5) Virchows Archiv. Bd. 116, S. 337.

6) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 36, S. 267.

Titrationssalkaleszenz, A. Loewy¹⁾ sogar eine Steigerung derselben feststellen konnten.

Wir selbst sind in unserer früheren Mitteilung (l. c.) auf Grund der Untersuchung der Blutalkaleszenz von 6 fieberhaften Kranken zu dem Schluss gekommen, dass von einer einheitlichen Erniedrigung der Alkaleszenz bei diesen Kranken nicht die Rede sein kann, da die Alkaleszenz des Blutes nur bei einem von diesen 6 Patienten abnorm niedrige, bei den übrigen aber völlig normale Werte ergab. Da ich bei 4 von diesen Patienten die Resultate der Indikatorenmethode und der Titrationssalkaleszenz noch nicht erwähnt habe, so möchte ich dies in der folgenden Tabelle 14 hiermit nachholen.

Es wurden demnach bei fieberhaften Affektionen neben einer normalen elektrometrischen Blutalkaleszenz auch mittelst des Titrationsverfahrens und der Indikatorenmethode völlig normale Blutalkaleszenzwerte von uns festgestellt.

Die Reaktionen des Blutes bei Lebererkrankungen.

Grosses Interesse bieten, wie wir dies früher schon gezeigt haben, die Resultate der Alkaleszenzuntersuchungen des Blutes bei Leberkrankheiten. Während Fr. Kraus²⁾ und v. Jaksch³⁾ bei der akuten gelben Leberatrophie eine Abnahme der Blutalkaleszenz gefunden hatten, wiesen wir nach, dass bei dieser Krankheit mittelst der elektrometrischen Methode eine Erhöhung der Blutalkaleszenz, bei experimenteller Ausschaltung der Leber bei Hunden aber eine Verringerung derselben eintritt. Bei der Besprechung dieser Resultate haben wir an die Untersuchungen von Salaskin und Zaleski⁴⁾ im Pawlowschen Institute erinnert, welche bei Hunden mit Eckscher Fistel den Urin stark alkalisch infolge der Anwesenheit grosser Mengen von Ammoniak fanden. Wurde aber ausser Anlegung der Eckschen Fistel auch noch die Leber von Salaskin und Zaleski extirpiert, so war der Urin stark sauer. Im ersten Falle handelt es sich bei diesen Versuchen um eine infolge gestörter Tätigkeit der Leber hervorgerufene Verminderung der Harnstoffsynthese aus Ammoniak und Kohlensäure. Deswegen wird in diesem Falle mehr Ammoniak durch den Urin ausgeschieden, wodurch der letztere alkalisch wird. Zu gleicher Zeit kann aber bei einer derartigen Funktionsstörung der Leber auch das Blut, wie wir dies nachgewiesen haben, einen höheren Alkaleszenzgrad bekommen.

1) Zentralblatt f. med. Wissensch. Bd. 32, S. 785.

2) Kongress für innere Medizin. 1889.

3) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 13, S. 350. 1888.

4) Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 29, S. 517.

Tabelle 13.

Nr.	Datum der Blutentnahme	Patient, Geschlecht, Alter	Diagnose	CH des Blutsersums	COH des Blutsersums	Bemerkungen
1	20. IV.	K., weibl., 29 Jahre	Mitralstenose und -insuffizienz	$0,316 \times 10^{-7}$	$8,1 \times 10^{-7}$	Schwere Dyspnoe, Herzinsuffizienz.
2	14. V.	C., männl., 39 "	Herzinsuffizienz bei Kyphoskoliose	$0,283 \times 10^{-7}$	$9,04 \times 10^{-7}$	† 11. VI. an Herzinsuffizienz.
3	24. VIII.	Hb., " 21 "	Fieberh. Darmkatarrh	$0,203 \times 10^{-7}$	$12,6 \times 10^{-7}$	Am 22. VIII. mit Fieber u. Durchfällen erkrankt
4	23. VII.	L., " 38 "	Pneumonia crouposa.	$0,309 \times 10^{-7}$	$8,25 \times 10^{-7}$	Blutentnahme am Tage nach der Krise.

Tabelle 14.

Nr.	Datum der Blutentnahme	Patient	Alter	Diagnose	CH	COH	CH mittels der Indikatorrenmethode	Gesamtalkaleszenz in mg NaOH	Bemerkungen
1	16. IX. 11	Berta Seh.	34	Typhus abdominalis	$0,32 \times 10^{-7}$	$7,92 \times 10^{-7}$	$0,50 \times 10^{-7}$	120	† 24. IX. an Bronchopneumonie und Herzschwäche. Temperatur am Tage der Blutentnahme $39,9^{\circ}$ C.
2	22. IX. 11	Wilhelmine B.	30	Typhus abdominalis	$0,39 \times 10^{-7}$	$6,48 \times 10^{-7}$	$0,50 \times 10^{-7}$	128	Temperatur z. Z. der Blutentnahme $39,8^{\circ}$ C.
3	22. IX. 11	Paul R.	39	Streptokokken-sepsis	$0,38 \times 10^{-7}$	$6,74 \times 10^{-7}$	$0,50 \times 10^{-7}$	112	Temperatur z. Z. der Blutentnahme $38,5^{\circ}$ C. Exitus 4. X.
4	22. IX. 11	Fr. Th.	18	Tuberculosis pulmonum	$0,23 \times 10^{-7}$	$11,33 \times 10^{-7}$	$0,50 \times 10^{-7}$	126	Temperatur z. Z. der Blutentnahme $39,8^{\circ}$ C.

Tabelle 15.

Nr.	Datum der Blut-entnahme	Patient, Geschlecht, Alter	Diagnose	CH des Blutserums	COH des Blutserums	Bemerkungen
1	14. III.	H., weibl., 22 Jahre	Akute gelbe Leberat.	$0,123 \times 10^{-7}$	$20,91 \times 10^{-7}$	Exitus am 15. III.
2	6. VI.	L., männl., 21 "	Atrophia subacuta hepatis	$0,356 \times 10^{-7}$	$6,65 \times 10^{-7}$	Seit längerer Zeit gastrointestin. Symptome, Ikterus seit 14 Tagen. Exitus am 8. VI. + 16. VIII.
3	13. VIII.	Seh., " 55 "	Cirrhosis hepatis atrophicans	$0,138 \times 10^{-7}$	$18,5 \times 10^{-7}$	
4	3. V.	D., " 44 "	Cirrhosis hepatis, Ascites	$0,317 \times 10^{-7}$	$8,08 \times 10^{-7}$	Die Ascitesflüssigkeit dieses Pat. ergab: CH = $0,206 \times 10^{-7}$; COH = $12,49 \times 10^{-7}$.
5		Tr., " 62 "	Cirrhosis hepatis, Ascites	$0,127 \times 10^{-7}$	$20,16 \times 10^{-7}$	
6		Br., " 63 "	Cirrhosis hepatis Ascites	$0,109 \times 10^{-7}$	$23,4 \times 10^{-7}$	CH mittelst der Indikatorermethode = $0,34 \times 10^{-7}$; Gesamtkalkaleszenz in mg NaOH = 144. Wurde am 16. I. wegen Lebereirrhose, Ascites aufgenommen; am 18. I. Bauchpunktion; seit 26. I. typ. hepat. Koma mit zeitweiligen Delirien. Im Urin Urobilinogen, sonst nichts Patholog.
7	29. I.	L., " 51 "	Hepat. Koma, Lebereirrhose, Ascites	$0,119 \times 10^{-7}$	$21,5 \times 10^{-7}$	Primärer Tumor im Auge.
8	12. VIII.	F., " 52 "	Melanosarkommetast. der Leber	$0,116 \times 10^{-7}$	$22,06 \times 10^{-7}$	Primäres Magenkarzinom, Ikterus seit 12. VIII., + 30. VIII.
9	17. VIII.	K., " 73 "	Carcinommetastasen der Leber, Ikterus	$0,175 \times 10^{-7}$	$14,6 \times 10^{-7}$	
10	15. VII.	La., " "	Carcinoma ventriculi, Lebermetastasen, Ikter.	$0,167 \times 10^{-7}$	$15,3 \times 10^{-7}$	
11	26. III.	Br., " "	Ca. ventriculi mit Metastasen der Leber	$0,23 \times 10^{-7}$	$11,35 \times 10^{-7}$	CH mittelst der Indikatorermethode = $0,5 \times 10^{-7}$; Gesamtkalkaleszenz in mg NaOH = 160; 65 Proz. Hämoglobin. Geheilt.
12		O., weibl., 22 "	Ikterus catarrhal.	$0,211 \times 10^{-7}$	$12,125 \times 10^{-7}$	Seit 10. VII. Ikterus. — Geheilt.
13	18. VII.	L., männl., 17 "	"	$0,224 \times 10^{-7}$	$11,42 \times 10^{-7}$	Am 14. VIII. erkrankt; + 27. VIII.
14	22. VIII.	B., " 23 "	Ikterus, Gastroenteritis, Cholezystitis	$0,292 \times 10^{-7}$	$8,7 \times 10^{-7}$	
15	23. VIII.	E., " 17 "	Ikterus, Epilepsie	$0,139 \times 10^{-7}$	$18,4 \times 10^{-7}$	Geheilt; am 20. VIII. epilept. Anfälle.

Fällt jedoch die Tätigkeit der Leber völlig weg, so sind damit auch noch eine Reihe anderer abnormer chemischer Prozesse (abnorme Umwandlung der Kohlehydrate, Fette, Resorption der Gallensäuren usw.) verbunden, so dass der Urin infolge der Ausscheidung von abnormen intermediären Spaltungsprodukten sauer werden muss.

Ferner kann bei der einfachen Eckschen Fistel ein inneres Sekret oder dergleichen aus der Leber in den allgemeinen Kreislauf gelangen und daselbst dann für eine normale Umsetzung der Körperstoffe Sorge tragen. Ausserdem war es nicht ausgeschlossen, dass bei der Eckschen Fistel durch die Leberarterie giftige Stoffe aus dem Körper in die Leber gelangen und dort entgiftet würden. Bei einer Leberausschaltung dagegen würde dies alles wegfallen und ein ganz abnormer intermediärer Stoffwechsel deswegen entstehen.

Die Alkaleszenzbestimmungen des Blutes bei Leberkrankheiten sind in der folgenden Tabelle 15 zusammengestellt.

Aus der Tabelle ergibt sich, dass von 2 Fällen akuter Leberatrophie der erste eine erhöhte und der zweite eine normale Blutalkaleszenz aufwies. Wir halten es für wahrscheinlich, dass der intermediäre Stoffwechsel bei dem ersten Falle mit der erhöhten Blutalkaleszenz sich ähnlich abspielt wie der beiden Hunden mit Eckscher Fistel, d. h. also, dass die erhöhte Alkaleszenz infolge mangelhafter synthetischer Bildung des Harnstoffs aus Ammoniak und Kohlensäure zustande kommt.

Nun ist bei der akuten gelben Leberatrophie auch eine primäre Säuerung des Blutes angenommen worden, weil daselbst im Urin Leucin, Tyrosin, Paraoxyphenyllessigsäure, Oxymandelsäure usw. ganz gewöhnlich gefunden werden. Je rascher nun diese sauren Substanzen, welche als Zerfallsprodukte des Leberparenchyms aufzufassen sind, von der Leber aus in das Blut gelangen, um so mehr wird die Alkaleszenz des Blutes sinken. Andererseits wird aber die primär gestörte Harnstoffbildung diesem Sinken der Blutalkaleszenz entgegenarbeiten und, je nachdem der eine oder andere Prozess an Ausdehnung gewinnt, wird sich die Alkaleszenz des Blutes erhöhen oder verringern. Auf diese Weise würde sich auch der normale Alkaleszenzwert bei dem zweiten Fall von akuter gelber Leberatrophie ganz gut erklären lassen.

Bei den 4 Fällen von Lebercirrhose (Fall 3—6) wurden dreimal erhöhte Alkaleszenzwerte des Blutes und einmal (Fall 4) normale festgestellt. Es dürfte nach dem Erörterten wahrscheinlich sein, dass die erhöhte Alkaleszenz in der gestörten Harnstoffbildung in der Leber ihre Ursache hat. Bei dem Fall 4, bei welchem die Erkrankung noch im Beginn stand, ist die Blutalkaleszenz vielleicht deswegen nicht erhöht,

weil genügend normal funktionierendes Lebergewebe noch vorhanden war.

Eine erhöhte Ammoniakausfuhr im Urin, wie sie bei Lebererkrankungen öfter beobachtet wird, darf nach unseren obigen Ausführungen, vorausgesetzt, dass sie nicht auf andere Weise genügend begründet ist, niemals für einen sicheren Indikator einer vermehrten Säurebildung im Organismus gelten. Vielmehr muss hier bei der Lebercirrhose, wo es sich doch um einen Untergang von harnstoffbildenden Leberzellen handelt, auch angenommen werden, dass sie durch eine primäre Störung der Harnstoffsynthese im Körper hervorgerufen werden kann.

Auf dieselbe Weise, d. h. infolge des durch reichlichen Untergang von Leberzellen hervorgerufenen Funktionsausfalls, dürften auch die hohen Alkaleszenzwerte der 3 Fälle von malignen Lebertumoren zu erklären sein. 2 von diesen (8 und 10) wiesen eine deutlich erhöhte Blutalkaleszenz auf und bei dem 3. (9) war der Wert an der oberen Grenze des Normalen.

Nun existieren in der Literatur von verschiedenen Autoren Angaben, dass die Blutalkaleszenz bei vorgeschrittenen Carcinomkranken herabgesetzt sei. H. Strauss¹⁾, welcher die Löwysche Titrationsmethode bei seinen Alkaleszenzbestimmungen angewandt hat, fand bei derartigen Kranken sowohl eine normale, subnormale, ja sogar auch eine übernormale Blutalkaleszenz. Wir selbst ermittelten bei zwei weiteren schweren Patientinnen mit Carcinoma uteri nur normale Werte. Und zwar betrugen die betreffenden Werte bei der

1. Patientin: $\text{CH} = 0,271 \times 10^{-7}$ und $\text{COH} = 9,45 \times 10^{-7}$,
2. „ „ $\text{CH} = 0,312 \times 10^{-7}$ und $\text{COH} = 8,2 \times 10^{-7}$.

Dass natürlich bei moribunden Carcinomkranken abnorm niedrige Blutalkaleszenzwerte vorkommen können, bezweifeln wir keineswegs, es ist aber dann die Erniedrigung nicht dem Carcinom an sich, sondern dem agonalen Zustand zuzuschreiben.

Klinisch war der Fall 7 der Tabelle 15 dadurch ausgezeichnet, dass Patient das typische Bild eines hepatischen Komas darbot. Er war ganz bewusstlos, delirierte, blieb im übrigen aber im Bett liegen und musste gefüttert werden. Die Alkaleszenz seines Blutes war ebenfalls stark pathologisch erhöht, aber nicht mehr als z. B. bei Fall 6, welcher kein hepatisches Koma zeigte. Es ist deswegen sofort ohne weiteres klar, dass die hohe Blutalkaleszenz nicht die Ursache des Koma bei dem Patienten gewesen sein kann.

Von den in der Tabelle angeführten Fällen von Icterus catarrhalis

1) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 30, S. 317. 1896.

war die Blutalkaleszenz bei den ersten 3 (Fall 11, 12 und 13) normal, während bei dem 4. (14) eine deutliche Erhöhung nachgewiesen wurde. A priori lässt sich denken, dass die Blutalkaleszenz bei Icterus catarrhalis dadurch vielleicht geändert würde, dass durch das Fehlen der Galle im Darm die Darmverdauung und besonders die des Fettes und die Resorption der Nahrungsstoffe notleidet. Andererseits dürfte die Funktion des Leberparenchyms infolge der Gallenstauung vielfach behindert sein, was eine Beeinträchtigung der Harnstoffsynthese unter Umständen zur Folge haben könnte. Auch der Übertritt von Galle in das Blut wird eine geringe Alkaleszenzverschiebung gelegentlich vielleicht herbeizuführen imstande sein.

In der Literatur herrschen in diesen Fragen die verschiedensten Meinungen. Simnitzki und Radoslawow fanden beim Icterus eine Verminderung der Blutalkaleszenz; v. Jaksch (l. c.) dagegen konstatierte beim reinen Stauungsicterus keine Änderung der Blutalkaleszenz, dagegen fand Brandenburg¹⁾ titrimetrisch in 2 Fällen von Icterus catarrhalis eine Erhöhung der Blutalkaleszenz und fasst dieselbe als Ausdruck der beim Icterus vorhandenen Bluteindickung auf.

Auf Grund unserer Untersuchungen steht fest, dass bei Icterus catarrhalis keine Verringerung der Blutalkaleszenz, im Gegenteil eher gelegentlich einmal eine Erhöhung besteht. Und im letzten Falle dürfte es sich, unserer Auffassung nach, wenn kein anderer Grund für die Alkaleszenzerhöhung vorliegt, um eine gleichzeitig mit dem Icterus vorhandene sekundäre Schädigung der Leberfunktion handeln.

Die Blutalkaleszenz bei Erkrankungen des Blutes.

v. Jaksch²⁾ fand titrimetrisch bei der Anämie eine Verminderung der Blutalkaleszenz und nach Rumpf³⁾ war diese Verringerung um so stärker, je geringer die Zahl der Blutkörperchen, der Hämoglobingehalt und das spezifische Gewicht war. Bei perniziöser und sekundärer Anämie wies Brandenburg²⁾ ebenfalls eine Herabsetzung der Alkaleszenz nach und glaubt, dass sie der Ausdruck der Verdünnung und Verarmung des Blutes an festen Bestandteilen sei, da seiner Beobachtung nach der N-Gehalt des Blutes zu gleicher Zeit herabgesetzt war; auch bei Pseudoleukämie fand er eine Verminderung der Blutalkaleszenz. Bei Leukämie soll nach Loewy und Richter⁴⁾ infolge Zugrundegehens

1) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 36, S. 267. 1899.

2) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 13, S. 350. 1888.

3) Brandenburg, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 36, S. 269. 1899.

4) Deutsche med. Wochenschr. 1895. 33.

Tabelle 16.

Nr.	Datum der Blutentnahme	Patient, Geschlecht, Alter	Diagnose	CH des Bluteserums	COH des Bluteserums	Bemerkungen
1	6. VI.	Sch., männl., 46 Jahre	Perniziöse Anämie.	$0,602 \times 10^{-7}$	$4,25 \times 10^{-7}$	35 Proz. Hb., 1180000 r. Blutkörper, † 24. VI.
2	2. V.	J., "	"	$0,497 \times 10^{-7}$	$6,15 \times 10^{-7}$	Nach Hämatemesis; 25 Proz. Hb., 1240000 rote Blutk.
3	17. VIII.	P., " 31 "	Sekundäre grave Anämie	$0,324 \times 10^{-7}$	$7,9 \times 10^{-7}$	rote Blutk.
4		Sch., " 48 "	Polycythämie	$0,161 \times 10^{-7}$	$15,9 \times 10^{-7}$	13 000 000 rote Blutk.
5		E., weibl., 18 "	Chlorose	$0,367 \times 10^{-7}$	$6,967 \times 10^{-7}$	65 Proz. Hb.
6	17. VII.	K., männl., 45 "	Pseudo leukämie	$0,495 \times 10^{-7}$	$5,17 \times 10^{-7}$	Zeitweilig ausserdem Anfälle von Gicht.
7	13. VIII.	D., " 20 "	Granulomatosis lymphoglandularum	$0,301 \times 10^{-7}$	$8,53 \times 10^{-7}$	Fieber bis 39°; † 12. IX.
8	1. V.	S., " 24 "	Lymphphat. Leukämie	$0,245 \times 10^{-7}$	$10,45 \times 10^{-7}$	Seit 1½ Jahren Anschwellung der Drüsen.
9	2. VII.	Sch., männl., 61 Jahre	"	$0,436 \times 10^{-7}$	$5,36 \times 10^{-7}$	Zustand viel schlechter als am I. V., † 26. VII.
10	24. IX.	N., " 51 Jahre	Myelogene Leukämie	$0,354 \times 10^{-7}$	$7,24 \times 10^{-7}$	
	7. VI.		"	$0,449 \times 10^{-7}$	$5,68 \times 10^{-7}$	Seit 2 Jahren krank, † 10. VI.

ROLLY

Tabelle 17.

1	15. V.	G., männl., 39 Jahre	Arthritis. urica	$0,409 \times 10^{-7}$	$6,25 \times 10^{-7}$	Blutentnahme während eines Anfalls in der grossen Zehle.
2	22. VIII.	F., " 56 "	Arthritis. urica Arteriosklerose	$0,134 \times 10^{-7}$	$19,1 \times 10^{-7}$	Harte Leber, Potator.
		derselbe	"	$0,244 \times 10^{-7}$	$10,5 \times 10^{-7}$	Blutentnahme nach dem Gichtanfall (5 Tage später).
3	28. IV.	W., männl., 63 "	Arthritis. urica	$0,228 \times 10^{-7}$	$11,22 \times 10^{-7}$	Blutentnahme im Gichtanfall.
4	28. IV.	H., weibl., 53 "	Adipositas	$0,246 \times 10^{-7}$	$10,43 \times 10^{-7}$	Körpergewicht 111,4 kg.
5		F., männl., 52 "	Diabetes insipidus	$0,241 \times 10^{-7}$	$10,638 \times 10^{-7}$	Krankheit besteht seit 11 Jahren.
6	3. VIII.	Sch., " 25 "	Skorbut	$0,181 \times 10^{-7}$	$14,1 \times 10^{-7}$	Schwere Extraktion besteht seit 30. VIII. Am 7. IX. geheilt entlassen.
7	3. VIII.	J., " 65 "	"	$0,071 \times 10^{-7}$	$36,5 \times 10^{-7}$	Am 26. VII. erkrankt (schwer); am 16. VIII. aus dem Krankenhaus entlassen.
8	20. VIII.	S., " 22 "	Purpura rheum.	$0,138 \times 10^{-7}$	$18,5 \times 10^{-7}$	Atrophie der Schweissdrüsen der Haut, deswegen labile Körpertemperaturen.
9	20. VIII.	P., " 32 "	Angiomatosis militaris	$0,165 \times 10^{-7}$	$15,4 \times 10^{-7}$	† 4. X. nach Operation.
10	5. VIII.	Pr., weibl., 37 "	Morb. Basedow.	$0,224 \times 10^{-7}$	$11,4 \times 10^{-7}$	† 16. VIII. nach Operation.
11	3. VIII.	D., " 18 "	"	$0,0929 \times 10^{-7}$	$27,5 \times 10^{-7}$	
12	21. VIII.	Sp., " 43 "	Stat. lymphatic. Morb. Addison	$0,182 \times 10^{-7}$	$14,1 \times 10^{-7}$	Typisches Krankheitsbild.

von Leukocyten eine erhöhte Blutalkaleszenz bestehen, jedoch widersprach dem Caro¹⁾.

Aus der Tabelle 16 ist ersichtlich, dass bei all den aufgeführten Blutkrankheiten mit Ausnahme des Falles 1 von perniziöser Anämie und des Falles 4 von Polycythämie die Alkaleszenzwerte des Blutes sich innerhalb der Norm bewegen. Bei dem genannten Fall von perniziöser Anämie war die Alkaleszenz ein wenig verringert gegenüber der Norm und der Patient starb sehr bald an der betreffenden Krankheit. Bei dem anderen Fall von perniziöser Anämie war die Alkaleszenz des Blutes auch verhältnismässig niedrig, aber noch innerhalb der Norm. Es scheint also, dass diese schweren Anämien eine Neigung zur Alkaleszenzverminderung des Blutes haben, so dass abnorm niedrige Alkaleszenzwerte ab und zu bei der Krankheit angetroffen werden. Jedoch ist die Alkaleszenzerniedrigung hier lange nicht so gross als beim Diabetes mellitus.

Ein entgegengesetztes Verhalten zeigt die Alkaleszenz des Blutes bei dem Falle von Polycythämie, wo der Wert derselben ein wenig über der Norm liegt. Auf den ersten Blick ist es etwas verwunderlich, dass bei diesem Patienten ein so hoher Alkaleszenzwert gefunden wurde, da er eine deutliche cyanotische Gesichtsfarbe und auch sonst klinische Anzeichen von Kohlensäureüberladung im Blut und Gewebe bot. Da der Patient aber eine harte und vergrösserte Leber besass, so ist es nicht ausgeschlossen, dass die Ursache für den hohen Alkaleszenzwert vielleicht in einer verschlechterten Leberfunktion zu suchen ist.

Bei den übrigen in der Tabelle verzeichneten Krankheiten, also bei Pseudoleukämie, lymphatischer und myelogener Leukämie, Chlorose, bewegten sich die Werte für die Blutalkaleszenz völlig in den Grenzen des Normalen. Hervorheben möchte ich noch, dass bei der lymphatischen Leukämie (Nr. 8) die zweite Untersuchung des Blutes einen geringeren Alkaleszenzwert aufwies als die erste. Dabei war der Allgemeinzustand des Patienten bei der zweiten Untersuchung viel schlechter, so dass er bald darauf starb. Es wäre deshalb denkbar, dass die Erniedrigung der Blutalkaleszenz nur darauf beruht, dass sie gegen Ende des Lebens überhaupt bei allen Erkrankungen niedriger wird. Es wäre demnach die Erniedrigung bei dem Patienten nicht auf Kosten der lymphatischen Leukämie als solcher zu setzen (vgl. auch Fall 1 derselben Tabelle).

1) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 30, S. 335.

Die Blutalkaleszenz bei Stoffwechsel- und anderen Erkrankungen.

Grosses Interesse beanspruchen die Alkaleszenzuntersuchungen bei der Gicht, bei welcher Garrod, E. Pfeiffer u. a. das Ausfallen der Urate durch eine Abnahme der Blutalkaleszenz erklären wollten. Klemperer konnte jedoch schon gasometrisch, Magnus Levy¹⁾ titrimetrisch keine erhebliche Abweichung der Blutalkaleszenz vom Normalen feststellen. Bei 3 von uns untersuchten Gichtkranken (Tabelle 17, Fall 1—3) konnten wir mittelst unserer elektrometrischen Methode keine Erniedrigung der Blutalkaleszenz im Gichtanfall konstatieren, im Fall 2 sogar eine erhöhte Alkaleszenz. Der erhöhte Wert ist unserer Meinung nach auf eine Funktionsuntüchtigkeit der Leber zurückzuführen, da dieselbe bei dem Patienten hart, etwas vergrössert war und ausserdem starkes Potatorium vorlag. Bei Fall 3 fanden wir in der anfallsfreien Zeit ungefähr denselben Blutalkaleszenzwert als im Anfall.

Da bei der Gicht so unterschiedliche Werte der Blutalkaleszenz vorkommen, dieselben aber niemals so tief weder im Gichtanfall noch in der anfallsfreien Zeit als bei anderen Krankheiten, bei welchen es nicht zu einer Ablagerung von harnsauren Salzen kommt, heruntergehen, so ist der Schluss nur berechtigt, dass der Gichtanfall, d. h. die Ausscheidung der Urate im Körper überhaupt nicht von der allgemeinen Alkaleszenz des Blutes abhängig ist. Es würden auf Grund unserer Untersuchungen demnach diejenigen Theorien bei der Gicht mehr Wahrscheinlichkeit für sich haben, welche nicht mit einer Alkaleszenzveränderung, sondern mit andersartigen Veränderungen des Blutes und der Körperflüssigkeiten rechnen, oder aber mehr auf lokale abnorme Verhältnisse Bezug nehmen. Der Harnsäuregehalt des Blutes ist bei Gicht natürlich im Blute stets vermehrt, dieselbe kreist jedoch nach der allgemeinen Auffassung als neutrales Salz.

Bei der Fettsucht, bei welcher Burmin¹⁾ mittelst Titration eine verminderte Blutalkaleszenz gefunden hatte, bei Diabetes insipidus, Addisonscher Erkrankung wurden, wie aus der Tabelle 17 ersichtlich, von uns normale Alkaleszenzwerte des Blutes ermittelt. Bei einem Falle von Skorbut wurde eine normale, bei dem anderen eine beträchtlich erhöhte Blutalkaleszenz festgestellt. Auch ein Fall von Purpura rheumatica zeigte einen erhöhten Wert. Eine Erklärung für die Erhöhung der Alkaleszenz des Blutes bei diesen Erkrankungen ist vorläufig nicht zu geben, vielleicht ist sie durch eine latente Lebererkrankung bedingt.

1) Literatur bei v. Noorden, Die Gicht in v. Noordens Handbuch der Pathologie des Stoffwechsels. Bd. 2, S. 169.

1) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 39, S. 365. 1900.

Ein Patient mit Angiomatosis miliaris, bei dem ausserdem noch eine völlige Atrophie der Schweissdrüsen der Haut bestand, und der infolgedessen Anzeichen einer ganz ungenügenden physikalischen Wärmeregulation aufwies, zeigte eine ganz geringe Erhöhung der Blutalkaleszenz.

Ganz unklar ist die Ursache der Erhöhung der Blutalkaleszenz bei der einen Basedowkranken (Fall 11), während bei der anderen Kranken normale Blutalkaleszenzwerte gefunden wurden.